

実績報告書（創成特定研究事業）

大学院薬学研究院 教授
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. 研究成果

①肝線維化を改善する新規核酸ナノ医薬の実現： C型肝炎治療後経過において、肝線維化悪化症例、改善症例を比較検討する事により肝線維化改善と関与する miRNA A, miRNA B を同定した。同 miRNA A, miRNA B を搭載した脂質ナノ粒子を肝線維化モデルマウスである四塩化炭素モデルマウスに投与する事により肝線維化の一部改善（病理標本にあける Sirius-Red stained area の減少）を認めた。

②新興ウイルスパンデミックを回避するナノ DDS： インフルエンザウイルス（H1N1 型）感染モデルに対して、自然免疫応答を活性化するアジュバントを搭載した脂質ナノ粒子を投与することで感染後のマウス体重減少の軽減および生存延長効果が認められた。また、インフルエンザや COVID-19 の原因となるパンデミックウイルスの性状や疫学に基づいたナノ医薬品開発戦略をまとめ、総説論文として発表した。

③微小組織環境動態を制御する光操作性ナノマシン： 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。これらの成果より多くの研究費を獲得するとともに、国際共著の原著・総説論文を執筆し、「癌光治療に関する研究」を世界に発信した。

2. 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、競争と協調の環境が生まれ、研究の生産性が飛躍的に向上した（別紙：研究業績リスト参照）。2021 年度は、北大内部の共同研究者と連携をさらに強化するため、オンラインセミナーを 9 件実施した。

①佐藤は 2021 年度日本薬学会奨励賞を受賞し、関連する研究テーマで代表および分担者として競争的資金や大型の産学連携研究経費を獲得している。また、日本ペーリンガーインゲルハイム社と本プロジェクトに関連深い共同研究を開始するに至った。

②中村は DDS の高度化を目指した AMED 事業に研究代表として採択され、プロジェクトの加速に大きく貢献した。磯田は薬学の研究者との議論を行い、ウイルス学に基づいたナノ医薬品開発戦略を中村と共同で総説論文として国際誌に発表した。

③山田は、「癌治療 DDS」に関する研究で 2022 年に米国薬剤師会より Ebert Prize Award を受賞した。また、創発的研究支援事業（一期生）など多くの大型研究費を獲得するとともに、企業と連携して北大・産業創出講座を運営し、革新的未来医療創出を目指している。

3. 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、北大ナノ医療拠点の原型（コア）を構築することに成功した。

①部局横断シンポジウムでの学内共同研究強化を図り、研究内容が評価され銀賞を受賞した。研究が加速したことで現在は論文投稿準備中であり、関連特許に基づく産学連携も実現した。また、新たな学内共同研究にもつながり、拠点形成への共同研究体制を固めている。

②病原性が高いウイルス感染モデルを扱うウイルス研究者との協働は、ウイルス感染症に対するナノ医薬品の設計や評価を加速させ、北大ナノ医療拠点の柱の 1 つとしての基盤研究体制を構築することができた。

③北大 2 例目となるクラウドファンディングを実施し、1000 万円の資金調達に成功すると

ともに研究活動を広く発信し、団体・企業との共同研究に結び付いた。また、北大病院・医師との共同研究も精力的に行い（3科、5名）、拠点の臨床研究体制作りに貢献している。

4. 業績（プロジェクト開始以降） 以下、スペースに限りがあるため、主要成果のみ記載、研究成果の全体は別紙：研究業績リストを参照

(1) 研究構想に記載した論文等に係る目標値の達成状況

[†]equal contribution, *Corresponding author (原著・総説論文 83 報¹⁾、国際共著論文 18 報)

1. Suzuki Y[†], Onuma H[†], Sato R, Sato Y[†]*, Hashiba A, Maeki M, Tokeshi M, Kayesh MEH, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K, Harashima H. Lipid nanoparticles loaded with ribonucleoprotein-oligonucleotide complexes synthesized using a microfluidic device exhibit robust genome editing and hepatitis B virus inhibition. *J Control Release*, 330: 61-71 (2021)
2. Kawagishi N [†], Suda G[†]*, Kimura M, Maehara O, Yamada R, Tokuchi Y, Kubo A, Kitagataya T, Shigesawa T, Suzuki K, Ohara M, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Kudo Y, Nishida M, Sakamoto N. Baseline elevated serum angiopoietin-2 predicts long-term non-regression of liver fibrosis after direct-acting antiviral therapy for hepatitis C. *Sci Rep*, 11(1): 9207 (2021).
3. Nakamura T*, Isoda N*, Sakoda Y, Harashima H. Strategies for fighting pandemic virus infections: integration of virology and drug delivery. *J Control Release* 343: 361-378 (2022).
4. Isoda N, Twabela AT, Bazarragchaa E, Ogasawara K, Hayashi H, Wang ZJ, Kobayashi D, Watanabe Y, Saito K, Kida H, Sakoda Y. Re-Invasion of H5N8 High Pathogenicity Avian Influenza Virus Clade 2.3.4.4b in Hokkaido, Japan, 2020. *Viruses* 12: 1439 (2020).
5. 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, a liposome-based nano device. *Mol. Ther. – Nucleic Acids* 20: 687-698 (2020).
6. Takano Y[†]*, Miyake K, Sobhanan J, Biju V, Tkachenko N V, Imahori H[†]. Near-infrared light control of membrane potential by an electron donor-acceptor linked molecule. *Chem Commun (Camb)* 56: 12562-12565 (2020).

1) 共著論文による重複 9 報を含む。

(2) 特許申請・取得状況 (全 25 件)

1. 脂質ナノ粒子. PCT/JP2021/036449. 発明者：佐藤悠介, 原島秀吉, 橋場一毅, 田口将光, 坂本左知子, 宍戸卓矢, 大津彩夏, 前田佳己. 出願日：2021 年 10 月 1 日. 出願人：(国)北海道大学、日東電工株式会社（一部譲渡契約 日東電工株式会社 2021 年 1 月 25 日）
2. 脂質ナノ粒子. 特願 2021-023184. 発明者：中村孝司、原島秀吉、佐藤悠介、山田小春、中出泰誠. 出願日：2021 年 2 月 17 日. 出願人：(国) 北海道大学
3. 組換え発現ベクター及び当該ベクターを封入した脂質膜構造体. PCT/JP2016/085098. 発明者：原島秀吉、山田勇磨、石川卓哉、秋田英万. 出願日：2015 年 11 月 26 日. 出願人：(国) 北海道大学 (譲渡契約 ルカ・サイエンス、各国移行 (6 カ国)、特許第 6966755 号 (登録日 2021 年 10 月 26 日))

(3) 外部資金獲得状況 (総額：4 億 8,035 万円)

1. 佐藤悠介 (代表) 共同研究：アンジェス株式会社 キメラデコイまたは NF-κB デコイオリゴ搭載脂質ナノ粒子による治療薬の開発 2020 年 7 月 15 日～2022 年 6 月 30 日 2,600 万円
2. 須田剛生 (代表) 共同研究：Gilead 社 Efficacy and safety of TAF prophylactic administration for HBV reactivation hepatitis during immunosuppressive or anti-tumor therapy 2018～2023 年 (予定) 3455 万円
3. 中村孝司 (代表) AMED 創薬基盤推進研究事業 (令和 3 年度、3 次公募) 「サブセットレベルで細胞標的化を可能とする脂質ナノ粒子技術の開発」 2021 年度～2025 年度 総額 107,900,000 円

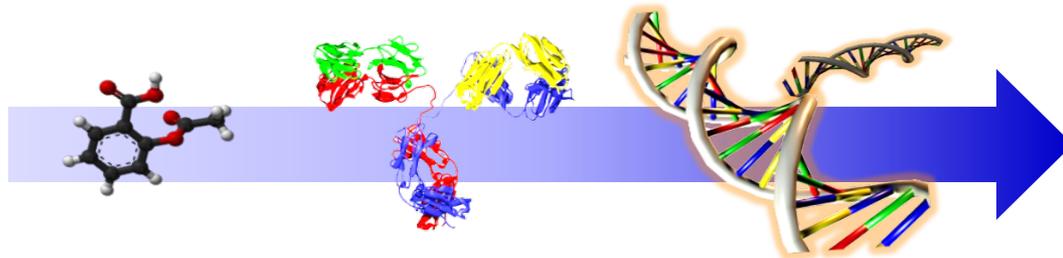
4. 磯田典和 (代表) 基盤研究 (C)「動物の移動およびワクチン接種が牛ウイルス性下痢症の導入リスクに与える影響」 2019年度～2021年度 総額 4,290,000 円
5. 高野勇太 (代表) 基盤研究 (B)「高輝度安定型量子ドットと革新的マイクロ細胞組織による光治療薬開発と1分子動態解明」 2021年度～2024年度 総額 17,550,000 円
6. 山田勇磨 (代表) JST・創発的研究支援事業 (第一期)「ミトコンドリア人工共生が拓く新しい細胞生物学」 2021年度～2023年度 総額 21,010,000 円

(4) その他特筆すべき業績

1. 佐藤は当該研究分野において業績が評価され、2021年度日本薬学会奨励賞を受賞した。開発した技術は産業界から注目され、国内外 (日・仏・独・中・韓・米) の創薬ベンチャー企業・化学メーカー・メガファーマと創薬を目指した技術開発・評価を進めている。
2. 中村は DDS 分野の権威ある国際誌 *Advanced Drug Delivery Review* 誌において **Special Issue** の **Guest Editor** を務めた (国際共同)。磯田は国際共著論文を 6 報発表した。さらに中村・磯田は総説論文のプレスリリースを行った (2022年2月4日、北海道大学)。
3. 山田はナノ DDS 研究が高く評価され、米国薬剤師会より **Ebert Prize Award** を受賞した。精力的に医師との共同研究を進め (9 施設、14 名)、ナノ医療拠点形成に向け臨床研究体制を構築している。企業と連携して部局で初となる北大・産業創出講座を運営している。
4. PI の原島は 2021年9月15日に会員数 4 百万人の国際薬剤師・薬学連合 (FIP) より最高科学栄誉賞である **Høst-Madsen Medal** を受賞した (日本人で 4 人目：プレスリリース済)。
5. PI の原島は、2022年4月より北海道大学より **ディスティンディングイッシュトプロフェッサー** の称号を与えられる。

医薬品開発におけるパラダイムシフト

Nanomedicineの時代へ突入



低分子化合物

抗体医薬

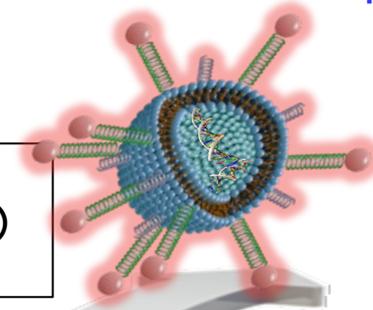
核酸医薬
遺伝子治療

ファイザー・ビオンテック社
世界初のmRNAワクチン
2020年12月に承認

MC3の改良版

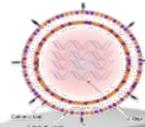
核酸医薬開発の現状

第二世代
Patisiran (世界初のsiRNA医薬)
2018年に承認



第一世代
Eteplirsen (筋ジストロフィー)
Nusinersen (脊髄性筋萎縮症)
2016年に承認

MC3



第三世代
北大発の多機能性エンベロープ型ナノ構造体の
実用化をベンチャー・企業と連携着手
(産学推進本部)

Zolgensma (AAVによる遺伝子治療)
2019年に承認

ナノテクノロジーが拓く革新的未来医療の創出

獣医学研究院

磯田 典和

人獣共通感染症
ウイルス学

①肝線維化を改善する新規核酸ナノ医薬の実現



須田 剛生

新規核酸ナノ粒子製剤
による肝線維化治療

活性化線維芽細胞
標的化リガンドの分子
設計 (分担: 佐藤)

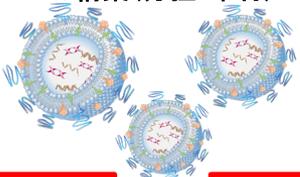
線維化治療用核酸
の同定および評価
(分担: 須田)



医学研究院

②新興ウイルスパンデミックを防ぐ ナノDDSシステムの創製

アジュバント搭載ナノDDS
の構築 (分担: 中村)



ウイルス感染モデルでの
評価 (分担: 磯田)



中村 孝司

ナノDDS免疫学



薬学研究院
PI: 原島 秀吉

佐藤 悠介

標的化リガンド
設計

光操作性ナノマシン

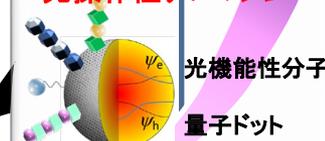
山田 勇磨

ナノマシンの開発、
光癌治療の評価
(分担: 山田)

癌光治療

臨床試験

光操作性ナノマシン



③微小组織環境動態を制御する光操作性ナノマシンの創製

電子科学研究所

光化学

高野 勇太

✓ ヒト生体内の組
織状態を再現でき
る3次元培養

光機能性素子の設
計、イメージング
(分担: 高野)



パンデミックの
発生を阻止

新興呼吸器感染
ウイルス発生



①肝線維化を改善する新規核酸ナノ医薬の実現

研究分担者

佐藤 悠介 (薬学研究院・助教 ナノDDS分子設計学)

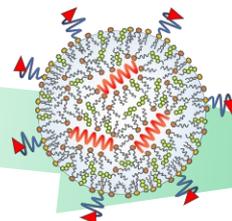
須田 剛生 (医学研究院・特任助教 消化器内科学)

本研究計画

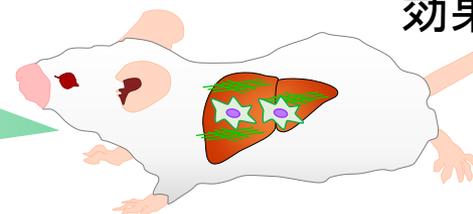
線維化した肝臓



線維化治療用核酸搭載
脂質ナノ粒子製剤(分担:佐藤)



肝線維化モデルマウス
における肝線維化改善
効果を検証(分担:須田)



研究成果

- ✓ 肝線維化に関わるmiRNAを搭載した脂質ナノ粒子を構築し、肝線維化モデルマウスにおいて、肝線維化の改善を誘導することに成功
- ✓ 2021年度日本薬学会奨励賞および部局横断シンポジウムで銀賞を受賞(佐藤)
- ✓ 関連DDS技術に関する大型共同研究を開始した(佐藤:日東電工株式会社・2,000万円、アンジェス株式会社・2,600万円)
- ✓ Top10%被引用論文割合28%(佐藤)・37%(須田)、Top1%被引用論文を発表(佐藤:Suzuki Y *et al.*, *J Control Release*, 330: 61-71, 2021)

②新興ウイルスパンデミックを防ぐナノDDSの創製

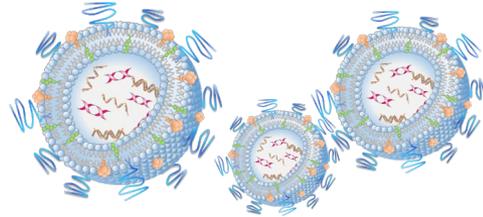
研究分担者

中村 孝司（薬学研究院・助教 ナノDDS免疫学）

磯田 典和（獣医学研究院・准教授 ウィルス学）

本研究計画

アジュバント搭載ナノDDSの
構築（分担：中村）



ウイルスの種類に依らない
抗ウイルス免疫を活性化

ウイルス感染モデルでの
評価（分担：磯田）



研究成果

- ✓ 自然免疫を活性化するSTING経路のリガンドを搭載した脂質ナノ粒子を構築し、**インフルエンザウイルス感染マウスに対する防御効果を誘導**することに成功
- ✓ ウィルス学と薬物送達学を融合し、対ウイルス戦略に関する**共著総説論文**を発表、プレスリリース（Nakamura T*, Isoda N*, et al., *J Control Release* 343; 361–378, 2022）
- ✓ DDSに関する**AMED**の大型研究費を獲得した（中村: 創薬基盤推進研究事業、**107,900,000円/5年**）
- ✓ **Top10%**引用数の論文割合**40%**（中村）、国際共著論文**6報**（磯田）

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

研究分担者

山田 勇磨 (薬学研究院・准教授 ナノDDS治療学)

高野 勇太 (電子科学研究所・准教授 光化学)

臨床試験

北大病院 (3科、5医師)

外部施設 (8施設、9医師)

本研究計画

ナノマシンの開発、
光癌治療の評価 (分担: 山田)

✓ ヒト生体内の組織状態を再現できる
膵臓癌細胞の3D培養

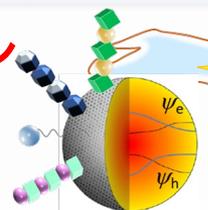
連携: 医学研究院、高等教育推進機構

研究成果

- ✓ 2020年よりルカ・サイエンス社と産業創出講座を開設・運営している (山田、2022年継続決定)
- ✓ 癌光治療用ナノDDS (MITO-Porter)の構築に成功し、共著論文の発表、プレスリリース (Takano Y*, Yamada Y*, et al., *Nanoscale Advances* 3; 5919-27, 2021)
- ✓ 学内共同研究強化を図り (6部局)、部局横断シンポジウムで金賞を受賞した (高野) ナノDDS研究が高く評価され、米国薬剤師会よりEbert Prize Awardを受賞した (山田)
- ✓ 精力的に医師との共同研究を進め (9施設、14名)、臨床研究体制を構築 (山田)
- ✓ 創発的研究支援事業 (1期生) 等多くの大型研究費を獲得した (山田: 総額1.5億円/全期間)

光操作性ナノマシン

光機能性分子
量子ドット



癌光治療

光化学: 光機能性素子の
設計 (分担: 高野)

膵臓癌細胞の3D培養系で
癌光治療を得ることに成功!



ナノテクノロジーが拓く革新的未来医療の創出 プロジェクト開始以降の研究業績

	原著・総説	国際共著	第一著者	責任著者	Top10%論文数	%Top10%	特許	外部資金	賞
佐藤	18	2	4	4	5	27.8%	17	¥80,970,000	2
須田	19	1	12	12	7	36.8%	2	¥79,640,000	2
中村	10	1	7	7	4	40.0%	3	¥137,670,000	0
磯田	16	6	1	3	1	6.3%	0	¥4,290,000	0
山田	10	3	8	8	3	30.0%	3	¥150,030,000	1
高野	10	5	2	5	1	10.0%	0	¥27,750,000	2
合計*	83	18	34	39	21		25	¥480,350,000	7
平均	13.8	3.0	5.7	6.5	3.5	25.1%	4.2	¥80,058,333	1.2
標準偏差	4.3	2.1	4.1	3.3	2.3	14.0%	6.4	¥57,780,873	1.0
割合**		22%	41%	47%					
*	共著による重複9報を含む								
**	原著・総説の総数に対する割合								

客観的目標値: Top10%被引用率30%(過去5年間の平均値)

原著論文(全体で年間20報)

特許(全体で3件)

国際共著論文比率33%

原島: 2021年、FIPよりHøst-Madsen Medalを受賞

北大ナノ医療拠点構想図

多領域との融合により高付加価値医薬品の創出



磯田 典和

獣医学研究院

ウイルス感染モデルでの評価

インフルエンザウイルス
新型コロナウイルス

アジュバント搭載ナノDDSの構築

紙谷尚子

遺伝子病制御研究所



正常化

活性化線維芽細胞

新規核酸ナノ粒子製剤による肝線維化治療

活性化線維芽細胞標的化リガンドの分子設計

須田 剛生

医学研究院

線維化した肝臓

線維化治療用核酸の同定および評価

iLiNP device

RNP solution

Lipid solution

中村 孝司

佐藤 悠介

薬学研究院

PI:原島 秀吉

ディステイングイッシュドプロフェッサー

渡慶次学

工学研究院

癌光治療

光操作性ナノマシン

ナノマシンの開発、光癌治療の評価

光機能性分子量子ドット

山田 勇磨

電子科学研究所

工学研究院

光機能性素子の設計、イメージング

ヒト生体内の組織状態を再現できる3次元培養

樋田京子

歯学研究院

抗ウイルス免疫活性化アジュバント搭載ナノDDS

パンデミックの発生を阻止

新興呼吸器感染ウイルス発生

本間篤

産学連携本部



高野 勇太

佐藤敏文

創製特定事業
ナノテクノロジーが拓く革新的未来医療の創製
別紙：研究業績リスト

佐藤悠介 業績（2020年9月以降）

発表論文

総数: 18 報、第一著者: 4 報、責任著者: 4 報

論文（原著・総説） †equal contribution, *Corresponding author

1. Nakamura T, Nakade T, Yamada K, Sato Y, Harashima H. The hydrophobic tail of a pH-sensitive cationic lipid influences siRNA transfection activity and toxicity in human NK cell lines. *Int J Pharm*, 609: 121140 (2021).
2. Abbasi S, Higashino H, Sato Y, Minami K, Kataoka M, Yamashita S, Harashima H. Maximizing the Oral Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs Using Novel Oil-Like Materials in Lipid-Based Formulations. *Mol Pharm*, 18: 3181-3189 (2021).
3. Nakamura T, Sato T, Endo R, Sasaki S, Takahashi N, Sato Y, Hyodo M, Hayakawa Y, Harashima H. STING agonist loaded lipid nanoparticles overcome anti-PD-1 resistance in melanoma lung metastasis via NK cell activation. *J Immunother Cancer*, 9: e002852 (2021).
4. Elwakil A, Gao T, Isono T, Sato Y, Elewa Y, Satoh T, Harashima H. Engineered ϵ -decalactone lipomers by-pass the liver to selectively in vivo deliver mRNA to the lungs without targeting ligands. *Mater Horizons*, 8(8): 2251-2259 (2021).
5. Baudi I, Isogawa M, Moalli F, Onishi M, Kawashima K, Ishida Y, Tateno C, Sato Y, Harashima H, Ito H, Ishikawa T, Wakita T, Iannacone M, Tanaka Y. Interferon signaling suppresses the unfolded protein response and induces cell death in hepatocytes accumulating hepatitis B surface antigen. *PLOS Pathogens*, 17: e1009228 (2021).
6. Sanghani A, Kafetzis KN, Sato Y, Elboraie S, Fajardo-Sanchez J, Harashima H, Tagalakis AD, Yu-Wai-Man C. Novel PEGylated lipid nanoparticles have a high encapsulation efficiency and effectively deliver MRTF-B siRNA in conjunctival fibroblasts. *Pharmaceutics*, 13: 382 (2021).
国際共著論文
7. Kimura N, Maeki M, Sasaki K, Sato Y, Ishida A, Tani A, Harashima H, Tokeshi M. Three-Dimensional, Symmetrically Assembled Microfluidic device for Lipid Nanoparticle Production. *RSC Adv*, 11: 1430-1439 (2021).
8. Suzuki Y[†], Onuma H[†], Sato R, Sato Y^{*†}, Hashiba A, Maeki M, Tokeshi M, Kayesh MEH, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K, Harashima H. Lipid nanoparticles loaded with ribonucleoprotein-oligonucleotide complexes synthesized using a microfluidic device exhibit robust genome editing and hepatitis B virus inhibition. *J Control Release*, 330: 61-71 (2021) 国際共著論文
9. Hamada-Tsutsumi S, Onishi M, Matsuura K, Isogawa M, Kawashima K, Sato Y, Tanaka Y.

- Inhibitory Effect of a Human MicroRNA, miR-6133-5p, on the Fibrotic Activity of Hepatic Stellate Cells in Culture. *Int J Mol Sci*, 21: 7251 (2020).
10. Abbasi S, Sato Y, Kajimoto K, Harashima H. New Design Strategies for Controlling the Rate of Hydrophobic Drug Release from Nanoemulsions in Blood Circulation. *Mol Pharm*, 17: 3773-3782 (2020).
 11. Hashiba A[¶], Toyooka M[¶], Sato Y^{¶*}, Maeki M, Tokeshi M, Harashima H. The use of design of experiments with multiple responses to determine optimal formulations for in vivo hepatic mRNA delivery. *J Control Release*, 327: 467-476 (2020).
 12. Nakamura T, Yamada K, Sato Y, Harashima H. Lipid nanoparticles fuse with cell membranes of immune cells at low temperatures leading to the loss of transfection activity. *Int J Pharm*, 587: 119652 (2020).
 13. Kimura N, Maeki M, Sato Y, Ishida A, Tani H, Harashima H, Tokeshi M. Development of a Microfluidic-Based Post-Treatment Process for Size-Controlled Lipid Nanoparticles and Application to siRNA Delivery. *ACS Appl Mater Interfaces*, 12: 3401134020 (2020)
 14. Shobaki N[¶], Sato Y^{¶*}, Suzuki Y, Okabe N, Harashima H. Manipulating the function of tumor-associated macrophages by siRNA-loaded lipid nanoparticles for cancer immunotherapy. *J Control Release*, 325: 235-248 (2020).
 15. Yamada Y, Munechika R, Satrialdi, Kubota F, Sato Y, Sakurai Y, Harashima H. Mitochondrial Delivery of an Anticancer Drug Via Systemic Administration Using a Mitochondrial Delivery System that Inhibits the Growth of Drug-Resistant Cancer Engrafted on Mice. *J Pharm Sci*, 109: 2493-2500 (2020)
 16. Sato Y^{*}. Development of lipid nanoparticles for the delivery of macromolecules based on the molecular design of pH-sensitive cationic lipids. *Chem Pharm Bull*, 69: 1141-1159 (2021). **Cover illustration, Featured article**
 17. Sato Y, Nakamura T, Yamada Y, Harashima H. The nanomedicine Rush: new strategies for unmet medical needs based on innovative nano DDS. *J Control Release*, 330: 305-316 (2021).
 18. Yamada Y, Sato Y, Nakamura T, Harashima H. Evolution of Drug Delivery System from Viewpoint of Controlled Intracellular Trafficking and Selective Tissue Targeting toward Future Nanomedicine. *J Control Release*, 327: 533-545 (2020).

特許出願・成立

1. 難治性ウイルス感染症の治療剤. 特願 2021-183329. 発明者:小原道法, 山本直樹, 田中靖人, 佐藤悠介. 出願日:2021年11月10日. 出願人:東京都医学総合研究所,(国)熊本大学
2. 脂質ナノ粒子. 特願 2021-085985. 発明者:佐藤悠介, 佐々木宏輔, 原島秀吉. 出願日:2021年5月21日. 出願人:(国)北海道大学
3. 脂質ナノ粒子. 特願 2021-023184. 発明者:中村孝司, 原島秀吉, 佐藤悠介, 山田小春, 中

出泰誠. 出願日:2021年2月17日. 出願人:(国)北海道大学

4. 脂質ナノ粒子. PCT/JP2021/036449. 発明者:佐藤悠介, 原島秀吉, 橋場一毅, 田口将光, 坂本左知子, 宍戸卓矢, 大津彩夏, 前田佳己. 出願日:2021年10月1日. 出願人:(国)北海道大学、日東電工株式会社
5. 代謝改善剤. PCT/JP2021/027997. 発明者:西英一郎, 岩崎広高, 大野美紀子, 佐藤悠介, 原島秀吉. 出願日:2021年7月29日. 出願人:(国)滋賀医科大学, (国)北海道大学
6. 溶解剤. PCT/JP2021/005310. 発明者:原島秀吉, 佐藤悠介, サエド アムシャド ヨセフ アッバシ, 山下伸二, 東野晴輝. 出願日:2021年2月12日. 出願人:(国)北海道大学, (学)常翔学園
7. 脂質ナノ粒子. PCT/JP2020/020895. 発明者:佐藤悠介, 原島秀吉, 渡慶次学, 真栄城正寿. 出願日:2020年5月27日. 出願人:(国)北海道大学

特許契約

1. 一部譲渡契約 日東電工株式会社 特願 2020-167928 2021年1月25日
2. オプション契約 C4U株式会社 PCT/JP2020/ 20895 2021年3月23日~2022年3月22日
3. 優先交渉権契約 JSR株式会社 PCT/JP2015/064196 2020年3月6日~2021年3月5日
4. 優先交渉権契約 アンジェス株式会社 PCT/JP2015/064196 2019年3月8日~2022年6月30日
5. オプション契約 JCR ファーマ株式会社 PCT/JP2020/ 20895 2021年3月23日~2022年3月22日
6. 優先交渉権契約 JSR株式会社 PCT/JP2018/022940 2020年3月6日~2021年3月5日
7. 優先交渉権契約 アンジェス株式会社 PCT/JP2018/022940 2020年9月30日~2022年6月30日
8. オプション契約 Carcell Biopharma Ltd. PCT/JP2020/ 20895 2020年12月14日~2021年12月13日
9. オプション契約 mCureX Therapeutics PCT/JP2020/ 20895 2021年10月1日~2022年9月30日
10. オプション契約 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 PCT/JP2020/ 20895 2021年9月27日~2022年9月26日

外部資金

1. 佐藤悠介 (代表) 公益財団法人テルモ生命科学振興財団Ⅲ研究助成 肝臓標的型脂質ナノ粒子によるプライム編集の実証 2020年4月~2021年3月 200万円

2. 佐藤悠介 (分担) 共同研究: 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 Development of Lipid Nano Particles encapsulated siRNA to target the Hepatic Stellate Cells 2021年9月27日~2023年3月31日 600万円
3. 佐藤悠介 (分担) 共同研究: 日東電工株式会社 核酸医薬用ドラッグデリバリーシステムに関する共同研究 2021年1月1日~2022年12月31日 2000万円
4. 佐藤悠介 (代表) 共同研究: アンジェス株式会社 キメラデコイまたは NF-kB デコイオリゴ搭載脂質ナノ粒子による治療薬の開発 2020年7月15日~2022年6月30日 2,600万円
5. 佐藤悠介 (分担) 共同研究: JSR 株式会社 (1) 北海道大学大学院・薬学研究院 薬剤分子設計学研究室が保有する脂質ならびに核酸内包脂質ナノ粒子の社会実装に向けたスケールアップ方法ならびに分析方法の開発、ならびに (2) インフォマティクスを活用した新規脂質および/または新規脂質ナノ粒子の開発 2019年11月1日~2021年10月31日 831万円
6. 佐藤悠介 (代表) 共同研究: C4U 株式会社 脂質ナノ粒子による CRISPR-Cas3 の伝達 2021年4月1日~2022年3月31日 65万円
7. 佐藤悠介 (代表) 共同研究: 公益財団法人東京都医学総合研究所 コロナウイルスに対する予防法及び治療法の開発 2020年4月1日~2022年3月31日 800万円
8. 佐藤悠介 (分担) 科学研究費補助金・基盤研究 (B) 肝線維化制御を目指した新規治療標的の同定とそのメカニズム解明 2019年4月~2022年3月 286万円
9. 佐藤悠介 (分担) 科学研究費補助金・基盤研究 (A) 律速段階の解明に基づいたウイルスを凌駕する革新的医薬分子送達システムの創製 2019年4月~2022年3月 715万円

総額: 8,097万円

賞

1. 佐藤悠介 2021年度日本薬学会奨励賞 脂質分子デザインに基づく核酸搭載脂質ナノ粒子製剤の開発 2021年3月
2. 佐藤悠介 第7回北海道大学部局横断シンポジウム研究助成 In vivo ゲノム編集治療を実現する CRISPR/Cas RNP 搭載脂質ナノ粒子およびその製造法の開発 銀賞 2021年10月

須田剛生 業績 (2020年9月以降)

発表論文

総数: 18報、第一著者: 12報、責任著者: 12報

論文 (原著・総説) †equal contribution, *Corresponding author

1. Nakai M, Yamamoto Y, Baba M, Suda G, Kubo A, Tokuchi Y, Kitagataya T, Yamada R, Shigesawa T, Suzuki K, Nakamura A, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Furuya K, Sakamoto N. Prediction of hepatocellular carcinoma using age and liver stiffness on transient elastography after hepatitis C virus eradication. *Sci Rep* 12(1): 1449 (2022)
2. Tahata Y, Hikita H, Mochida S, Enomoto N, Kawada N, Kurosaki M, Ido A, Miki D, Yoshiji H, Takikawa Y, Sakamori R, Hiasa Y, Nakao K, Kato N, Ueno Y, Yatsuhashi H, Itoh Y, Tateishi R, Suda G, Takami T, Nakamoto Y, Asahina Y, Matsuura K, Yamashita T, Kanto T, Akuta N, Terai S, Shimizu M, Sobue S, Miyaki T, Moriuchi A, Yamada R, Kodama T, Tatsumi T, Yamada T, Takehara T. Liver-related events after direct-acting antiviral therapy in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *J Gastroenterol* 57(2): 120-132 (2022)
3. Suzuki K[†], Suda G^{†*}, Yamamoto Y, Abiko S, Kinoshita K, Miyamoto S, Sugiura R, Kimura M, Maehara O, Yamada R, Kitagataya T, Shigesawa T, Ohara M, Kawagishi N, Nakai M, Sho T, Natsuzaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N. Effect of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide on lipid profiles in patients with hepatitis B. *PLOS One* 17(1): e0261760 (2022)
4. Yang Z[†], Suda G^{†*}, Maehara O, Ohara M, Yoshida S, Hosoda S, Kimura M, Kubo A, Tokuchi Y, Fu Q, Yamada R, Kitagataya T, Suzuki K, Kawagishi N, Nakai M, Sho T, Natsuzaka M, Morikawa K, Ogawa K, Ohnishi S, Sakamoto N. Changes in Serum Growth Factors during Lenvatinib Predict the Post Progressive Survival in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*, 14(1): 232 (2022). (†equal contribution, *Corresponding author)
5. Rimini M, Kudo M, Tada T, Shigeo S, Kang W, Suda G, Jefremow A, Burgio V, Iavarone M, Tortora R, Marra F, Lonardi S, Tamburini E, Piscaglia F, Masi G, Cabibbo G, Foschi FG, Silletta M, Kumada T, Iwamoto H, Aoki T, Goh MJ, Sakamoto N, Siebler J, Hiraoka A, Niizeki T, Ueshima K, Sho T, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Kariyama K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Fukunishi S, Ohama H, Kawata K, Tani J, Nakamura S, Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Takaaki T, Itokawa N, Okubo T, Arai T, Imai M, Joko K, Koizumi Y, Hiasa Y, Cucchetti A, Ratti F, Aldrighetti L, Cascinu S, Casadei-Gardini A. Nonalcoholic steatohepatitis in hepatocarcinoma: new insights about its prognostic role in patients treated with Lenvatinib. *ESMO Open*, 6(6): 100330 (2021). 国際共著論文

6. Tokuchi Y[¶], Suda G^{¶*}, Kimura M, Maehara O, Kitagataya T, Kubo A, Yoshida S, Fu Q, Yang Z, Hosoda S, Ohara M, Yamada R, Suzuki K, Kawagishi N, Nakai M, Sho T, Natsuzaka M, Morikawa K, Ogawa K, Ohnishi S, Sakamoto N. Possible correlation between increased serum free carnitine levels and increased skeletal muscle mass following HCV eradication by direct acting antivirals. *Sci Rep*, 11(1): 16616 (2021).
7. Yoshida S[¶], Suda G^{¶*}, Ohara M, Fu Q, Yang Z, Hosoda S, Kimura M, Akinori K, Tokuchi Y, Yamada R, Kitagataya T, Suzuki K, Kawagishi N, Nakai M, Sho T, Natsuzaka M, Morikawa K, Ogawa K, Maehara O, Ohnishi S, Sakamoto N. Frequency and Characteristics of Overestimated Renal Function in Japanese Patients with Chronic Liver Disease and Its Relation to Sarcopenia. *Nutrients*, 13(7): 2415 (2021).
8. Kubo A[¶], Suda G^{¶*}, Kimura M, Maehara O, Tokuchi Y, Kitagataya T, Ohara M, Yamada R, Shigesawa T, Suzuki K, Kawagishi N, Nakai M, Sho T, Natsuzaka M, Morikawa K, Ogawa K, Ohnishi S, Sakamoto N Characteristics and Lenvatinib Treatment Response of Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Iso-High Intensity in the Hepatobiliary Phase of EOB-MRI. *Cancers (Basel)*, 13(14): 3633 (2021).
9. Sho T[¶], Suda G^{¶*}, Ogawa K, Kimura M, Kubo A, Tokuchi Y, Kitagataya T, Maehara O, Ohnishi S, Shigesawa T, Nakamura A, Yamada R, Ohara M, Kawagishi N, Natsuzaka M, Nakai M, Morikawa K, Furuya K, Baba M, Yamamoto Y, Suzuki K, Izumi T, Meguro T, Terashita K, Ito J, Miyagishima T, Sakamoto N. Early response and safety of atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma in patients who do not meet IMbrave150 eligibility criteria. *Hepatol Res*, 51(9): 979-989 (2021).
10. Maehara O, Suda G, Natsuzaka M, Shigesawa T, Kanbe G, Kimura M, Sugiyama M, Mizokami M, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Ohashi S, Kagawa S, Kinugasa H, Naganuma S, Okubo N, Ohnishi S, Takeda H, Sakamoto N. FGFR2 maintains cancer cell differentiation via AKT signaling in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Biol Ther*, 22(5-6): 372-380 (2021).
11. Kawagishi N[¶], Suda G^{¶*}, Kimura M, Maehara O, Yamada R, Tokuchi Y, Kubo A, Kitagataya T, Shigesawa T, Suzuki K, Ohara M, Nakai M, Sho T, Natsuzaka M, Morikawa K, Ogawa K, Kudo Y, Nishida M, Sakamoto N. Baseline elevated serum angiopoietin-2 predicts long-term non-regression of liver fibrosis after direct-acting antiviral therapy for hepatitis C. *Sci Rep*, 11(1): 9207 (2021).
12. Shigesawa T[¶], Suda G^{¶*}, Kimura M, Maehara O, Tokuchi Y, Kubo A, Yamada R, Furuya K, Baba M, Kitagataya T, Suzuki K, Ohara M, Kawagishi N, Nakai M, Sho T, Natsuzaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N. Baseline serum angiopoietin-2 and VEGF levels predict the deterioration of the liver functional reserve during lenvatinib treatment for hepatocellular carcinoma. *PLoS One*, 16(3): e0247728 (2021).

13. Tokuchi Y[†], Suda G^{†*}, Kimura M, Maehara O, Kitagataya T, Ohara M, Yamada R, Shigesawa T, Suzuki K, Kawagishi N, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N. Changes in the estimated renal function after hepatitis C virus eradication with direct-acting antiviral agents: Impact of changes in skeletal muscle mass. *J Viral Hepat*, 28(5): 755-763 (2021).
14. Suzuki K[†], Suda G^{†*}, Yamamoto Y, Furuya K, Baba M, Nakamura A, Miyoshi H, Kimura M, Maehara O, Yamada R, Kitagataya T, Yamamoto K, Shigesawa T, Nakamura A, Ohara M, Kawagishi N, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Ohnishi S, Sakamoto N; NORTE Study Group. Tenofovir-disoproxil-fumarate modulates lipid metabolism via hepatic CD36/PPAR-alpha activation in hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol*, 56(2): 168-180 (2021).
15. Tahata Y, Hikita H, Mochida S, Kawada N, Enomoto N, Ido A, Yoshiji H, Miki D, Hiasa Y, Takikawa Y, Sakamori R, Kurosaki M, Yatsushashi H, Tateishi R, Ueno Y, Itoh Y, Yamashita T, Kanto T, Suda G, Nakamoto Y, Kato N, Asahina Y, Matsuura K, Terai S, Nakao K, Shimizu M, Takami T, Akuta N, Yamada R, Kodama T, Tatsumi T, Yamada T, Takehara T. Sofosbuvir plus velpatasvir treatment for hepatitis C virus in patients with decompensated cirrhosis: a Japanese real-world multicenter study. *J Gastroenterol*, 56(1): 67-77 (2021).
16. Nakai M, Suda G, Kubo A, Tokuchi Y, Kitagataya T, Yamada R, Shigesawa T, Suzuki K, Nakamura A, Kawagishi N, Ohara M, Umemura M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N. Durable response without recurrence to Tolvaptan improves long-term survival. *J Gastroenterol*, 55(12): 1150-1161 (2020).
17. Suda G^{*}, Ogawa K, Kimura M, Maehara O, Kitagataya T, Ohara M, Tokuchi Y, Kubo A, Yamada R, Shigesawa T, Suzuki K, Kawagishi N, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Sakamoto N. Time-dependent changes in the seroprevalence of COVID-19 in asymptomatic liver disease outpatients in an area in Japan undergoing a second wave of COVID-19. *Hepatol Res*, 50(10): 1196-1200 (2020).
18. Shigesawa T[†], Maehara O[†], Suda G^{†*}, Natsuizaka M, Kimura M, Shimazaki T, Yamamoto K, Yamada R, Kitagataya T, Nakamura A, Suzuki K, Ohara M, Kawagishi N, Umemura M, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Ohnishi S, Sugiyama M, Mizokami M, Takeda H, Sakamoto N. Lenvatinib suppresses cancer stem-like cells in HCC by inhibiting FGFR 1-3 signaling, but not FGFR4 signaling. *Carcinogenesis*, 42(1): 58-69 (2021).

特許出願・成立

1. 肝線維化抑制剤及び医薬組成物. 特願 2021-105248. 出願者: 須田剛生, 坂本直哉, 川岸直樹, 北潟谷隆. 出願日: 2021年6月24日. 出願人: (国)北海道大学
2. 抗B型肝炎ウイルス剤及びその使用. 特願 2021-136724. 出願者: 須田剛生, 坂本直哉, 木村恵,

百瀬美樹, 前仲勝実, 乙黒聡子. 出願日:2021年8月24日. 出願人:(国)北海道大学

外部資金

1. 須田剛生(代表) 科学研究費補助金・基盤研究(C) レポーターアッセイによる新規・大規模抗HBV薬スクリーニング系を用いた薬剤開発 2019年4月～2022年3月 442万円
2. 須田剛生(分担) 科学研究費補助金・萌芽研究)肝組織間質蛋白の糖鎖修飾構造を標的とした肝線維化に対する糖鎖創薬の基盤形成策 2020年4月～2021年3月 100万円
3. 須田剛生(分担) 科学研究費補助金・基盤研究(B) 肝硬変の組織病態を修復する新規細胞薬物治療法の探索 2018年4月～2021年3月 60万円
4. 須田剛生(分担) 科学研究費補助金・基盤研究(C) B型肝炎ウイルス宿主制限因子を標的とした新規抗ウイルス治療の開発 2020年4月～2022年3月 30万円
5. 須田剛生(分担) 科学研究費補助金・基盤研究(C) 非アルコール性脂肪肝炎、新規診断マーカー・治療標的としての糖鎖修飾解析 2020年4月～2022年3月 90万円
6. 須田剛生(分担) 科学研究費補助金・基盤研究(C) 肝癌幹細胞の維持・免疫寛容機構の解明と治療最適化の検討 2020年4月～2022年3月 90万円
7. 須田剛生(分担) 寿原財団研究助成 肝癌幹細胞をターゲットとした肝癌新規治療戦略の検討 2020年 150万
8. 須田剛生(代表) 共同研究:Gilead社 Efficacy and safety of TAF prophylactic administration for HBV reactivation hepatitis during immunosuppressive or anti-tumor therapy 2018～2023年(予定) 3455万円
9. 須田剛生(代表) 共同研究:Gilead社 Linkage to care and treatment for Japanese HCV infected patients with decompensated liver cirrhosis 2019-2022年(予定) 2533万円
10. 須田剛生(分担) 肝炎等克服実用化研究事業 肝発がん等を考慮したC型肝炎治療後の病態及び経過に関する研究 2020-2022年 390万円
11. 須田剛生(分担) 肝炎等克服実用化研究事業 C型肝炎ウイルス排除治療による肝硬変患者のアウトカムに関する研究開発 2019-2021年 351万円
12. 須田剛生(分担) 肝炎等克服実用化研究事業 C型肝炎の直接作用型抗ウイルス薬による治療後の病態変化に影響を及ぼす宿主因子等の同定を目指したゲノムワイド研究 2019-2021年 273万円

総額:7,964万円

賞

1. 須田剛生 2020年 寿原記念財団研究助成 2020年11月
2. Goki Suda 2021年 PDWF-JGHF Emerging Leader Award Recent Advance in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection for Special Populations 2021年8月

中村業績まとめ (2020年9月以降)

発表論文

総数: 10 報、第一著者: 7 報、責任著者: 7 報

¶equal contribution, *Corresponding author

1. **Nakamura T**, Kawakami K, Nomura M, Sato Y, Hyodo M, Hatakeyama H, Hayakawa Y, Harashima H. Combined nano cancer immunotherapy based on immune status in a tumor microenvironment. *J Control Release*. 345:200-213 (2022).
2. Komuro M, Nagane M*, Endo R, **Nakamura T**, Miyamoto T, Niwa C, Fukuyama T, Harashima H, Akihara N, Kamiie J, Suzuki R, Yamashita T. Glucosylceramide in T cells regulates the pathology of inflammatory bowel disease. *Biochem Biophys Res Commun* (in press).
3. **Nakamura T***, Isoda N*, Sakoda Y, Harashima H. Strategies for fighting pandemic virus infections: integration of virology and drug delivery. *J Control Release* 343: 361-378 (2022).
4. **Nakamura T***, Haloho SEE, Harashima H*. Intravenous liposomal vaccine enhances CTL generation, but not until antigen presentation. *J Control Release* 343: 1-12 (2022).
5. **Nakamura T***, Nakade T, Yamada K, Sato Y, Harashima H*. The hydrophobic tail of a pH-sensitive cationic lipid influences siRNA transfection activity and toxicity in human NK cell lines. *Int J Pharm* 609: 121140 (2021).
6. **Nakamura T¶***, Sato T¶, Endo R, Sasaki S, Takahashi N, Sato Y, Hyodo M, Hayakawa Y, Harashima H*. STING agonist loaded lipid nanoparticles overcome anti-PD-1 resistance in melanoma lung metastasis via NK cell activation. *J Immunotherapy Cancer* 9: e002852 (2021).
7. **Nakamura T***, Thomas SN*. Preface: Drugging the lymphatic system: An emerging opportunity for cancer immunotherapy. *Adv Drug Deliv Rev* 180: 114040 (2022).
8. Sato Y, **Nakamura T**, Yamada Y, Harashima H*. The nanomedicine rush: new strategies for unmet medical needs based on innovative nano DDS. *J Control Release* 330: 305-316 (2021).
9. Yamada Y, Sato Y, **Nakamura T**, Harashima H*. Evolution of Drug Delivery System from Viewpoint of Controlled Intracellular Trafficking and Selective Tissue Targeting toward Future Nanomedicine. *J Control Release* 327: 533-545 (2020).
10. **Nakamura T***, Yamada K, Sato Y, Harashima H*. Lipid nanoparticles fuse with cell membranes of immune cells at low temperatures leading to the loss of transfection activity. *Int J Pharm* 587: 119652 (2020).
11. **Nakamura T***, Harashima H. Dawn of lipid nanoparticles in lymph node targeting: potential in cancer immunotherapy. *Adv Drug Deliv Rev* 167: 78-88 (2020).

特許

国内出願: 2 件、国際出願: 1 件

1. スフィンゴ糖脂質を含む脂質膜構造体およびその用途. 特願 2021-139499 (出願日: 2021 年 8 月 30 日). 発明者: 永根大幹、山下匡、小室茉莉子、中村孝司、遠藤力斗. 出願人: 学校法人麻布獣医学園、(国) 北海道大学
2. 脂質ナノ粒子. 特願 2021-023184 (出願日: 2021 年 2 月 17 日). 発明者: 中村孝司、原島秀吉、佐藤悠介、山田小春、中出泰誠. 出願人: (国) 北海道大学
3. 血管申請依存性疾患治療に使用される医療用組成物. 特願 2020-184442 (出願日: 2020 年 11 月 4 日). PCT/JP2021/040374 (出願日: 2021 年 11 月 2 日). 発明者: 中村孝司、原島秀吉、遠藤力斗. 出願人: (国) 北海道大学

外部資金

※直接経費ではなく、期間全体の総額を記載

1. 中村孝司 (代表) AMED 創薬基盤推進研究事業 (令和 3 年度、3 次公募) 「サブセットレベルで細胞標的化を可能とする脂質ナノ粒子技術の開発」 2021 年度～2025 年度 総額 107,900,000 円
2. 中村孝司 (分担) AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業 【若手研究者推進領域】免疫アレルギー疾患の克服に結びつく独創的な病態解明研究 「T 細胞細胞内代謝に注目した全身性エリテマトーデスの病態解明」 (代表: 河野通仁) 2020 年度～2022 年度 分担総額 2,000,000 円
3. 中村孝司 (代表) 基盤研究 (B) 「PD-1 抗体への獲得抵抗性を攻略する記憶 NK 細胞誘導型ナノがん免疫療法の開発」 2020 年度～2022 年度 総額 17,770,000 円
4. 中村孝司 (分担) 基盤研究 (A) 「律速段階の解明に基づいたウイルスを凌駕する革新的医薬分子送達システムの創製」 (代表: 原島秀吉) 2019 年度～2022 年度 総額 分担額 7,000,000 円
5. 中村孝司 (代表) 共同研究 小野薬品工業株式会社 「がん微小環境の免疫細胞へ核酸をデリバリーできる脂質粒子の開発」 2021 年 3 月 10～2022 年 4 月 9 日 総額 3,000,000 円

総額: 1 億 3,767 万円

磯田業績まとめ (2020年9月以降)

発表論文

総数: 16 報、第一著者: 1 報、責任著者: 3 報

*Corresponding author

1. Nakamura T, **Isoda N**, Sakoda Y, Harashima H. Strategies for fighting pandemic virus infections: Integration of virology and drug delivery. *J Control Release* 343:361-78 (2022).
2. Hirose S, **Isoda N**, Loc TH, Kim T, Yoshimoto K, Tanaka T, Inui K, Hiono T, Sakoda Y. Antiviral effects of 5-aminolevulinic acid phosphate against classical swine fever virus: In vitro and in vivo evaluation. *Pathogens* 11(2):164. (2022).
3. Nishimori A, Hirose S, Ogino S, Andoh K, **Isoda N**, Sakoda Y. Endemic infections of bovine viral diarrhoea virus genotypes 1b and 2a isolated from cattle in Japan between 2014 and 2020. *J Vet Med Sci* 84(2):228-232 (2022).
4. Zorigt T, Ito S, **Isoda N**, Furuta Y, Shawa M, Norov N, Lkham B, Enkhtuya J, Higashi H. Risk factors and spatio-temporal patterns of livestock anthrax in Khuvsgul Province, Mongolia. *PLoS One* 16(11):e0260299 (2021). 国際共著論文
5. Le KT, Stevenson MA, **Isoda N**, Nguyen LT, Chu DH, Nguyen TN, Van Nguyen L, Tien TN, Le TT, Matsuno K, Okamoto M, Sakoda Y. A systematic approach to illuminate a new hot spot of avian influenza virus circulation in South Vietnam, 2016-2017. *Transbound Emerg Dis* Nov 4 (Online ahead of print). 国際共著論文
6. Zorigt T, Furuta Y, Simbotwe M, Ochi A, Tsujinouchi M, Shawa M, Shimizu T, **Isoda N**, Enkhtuya J, Higashi H. Development of ELISA based on Bacillus anthracis capsule biosynthesis protein CapA for naturally acquired antibodies against anthrax. *PLoS One* Oct 16(10):e0258317 (2021).
7. Bazarragchaa E, Hiono T, **Isoda N**, Hayashi H, Okamoto M, Sakoda Y. Establishment of a mouse- and egg-adapted strain for the evaluation of vaccine potency against H3N2 variant influenza virus in mice. *J Vet Med Sci* 83(11): 1694-1701 (2021).
8. Kim T, Huynh LT, Hirose S, Igarashi M, Hiono T, **Isoda N**, Sakoda Y. Characteristics of Classical Swine Fever Virus Variants Derived from Live Attenuated GPE⁻ Vaccine Seed. *Viruses* 13(8):1672 (2021).
9. Hirose S, Notsu K, Ito S, Sakoda Y, **Isoda N***. Transmission Dynamics of Bovine Viral Diarrhoea Virus in Hokkaido, Japan by Phylogenetic and Epidemiological Network Approaches. *Pathogens* 10(8):922 (2021).
10. Chonsin K, Changkwanyeeun R, Siriphap A, Intarapuk A, Prapasawat W, Changkaew K, Pulsrikan C, **Isoda N**, Nakajima C, Suzuki Y, Suthienkul O. Prevalence and ultradrag-

- Resistance Salmonella in Swine Production Chain in a Central Province, Thailand. *J Food Prot* 84(12):2174-2184 (2021). 国際共著論文
11. Kaneko C, Sasaki M, Omori R, Nakao R, Kataoka-Nakamura C, Moonga L, Ndebe J, Muleya W, Simulundu E, Hang'ombe BM, Dautu G, Kajihara M, Mori-Kajihara A, Qiu Y, Ito N, Chambaro HM, Sugimoto C, Higashi H, Takada A, Sawa H, Mweene AS, **Isoda N***. Immunization Coverage and Antibody Retention against Rabies in Domestic Dogs in Lusaka District, Zambia. *Pathogens* 10(6):738 (2021). 国際共著論文
 12. Kaneko C, Omori R, Sasaki M, Kataoka-Nakamura C, Simulundu E, Muleya W, Moonga L, Ndebe J, Hang'ombe BM, Dautu G, Qiu Y, Nakao R, Kajihara M, Mori-Kajihara A, Chambaro HM, Higashi H, Sugimoto C, Sawa H, Mweene AS, Takada A, **Isoda N***. Domestic dog demographics and estimates of canine vaccination coverage in a rural area of Zambia for the elimination of rabies. *PLoS Negl Trop Dis* 15(4):e0009222 (2021). 国際共著論文
 13. Bazarragchaa E, **Isoda N**, Kim T, Tetsuo M, Ito S, Matsuno K, Sakoda Y. Efficacy of Oral Vaccine against Classical Swine Fever in Wild Boar and Estimation of the Disease Dynamics in the Quantitative Approach. *Viruses* 13(2):319 (2021).
 14. Twabela AT, Nguyen LT, Masumu J, Mpoyo P, Mpiana S, Sumbu J, Okamatsu M, Matsuno K, **Isoda N**, Zecchin B, Monne I, Sakoda Y. A New Variant Among Newcastle Disease Viruses Isolated in the Democratic Republic of the Congo in 2018 and 2019. *Viruses* 13(2):151 (2021). 国際共著論文
 15. Hayashi H, **Isoda N**, Bazarragchaa E, Nomura N, Matsuno K, Okamatsu M, Kida H, Sakoda Y. Potency of an Inactivated Influenza Vaccine against a Challenge with A/Swine/Missouri/A01727926/2015 (H4N6) in Mice for Pandemic Preparedness. *Vaccines* 8(4):768 (2020).
 16. **Isoda N**, Twabela AT, Bazarragchaa E, Ogasawara K, Hayashi H, Wang ZJ, Kobayashi D, Watanabe Y, Saito K, Kida H, Sakoda Y. Re-Invasion of H5N8 High Pathogenicity Avian Influenza Virus Clade 2.3.4.4b in Hokkaido, Japan, 2020. *Viruses* 12(12):1439 (2020).

特許

なし

外部資金

1. 磯田典和(代表) 基盤研究(C)「動物の移動およびワクチン接種が牛ウイルス性下痢症の導入リスクに与える影響」 2019年度～2021年度 総額 4,290,000円

総額: 429万円

山田業績まとめ (2020年9月以降)

発表論文

総数: 10 報、第一著者: 8 報、責任著者: 8 報

¶equal contribution, *Corresponding author

1. Sasaki D, Abe J, Takeda A, Harashima H, **Yamada Y***. Transplantation of MITO cells, mitochondria activated cardiac progenitor cells, to the ischemic myocardium of mouse enhances the therapeutic effect. *Sci Rep.* 12(1):4344 (2022).
2. **Yamada Y***, Ishimaru T, Ikeda K, Harashima H*, Validation of the mitochondrial delivery of vitamin B1 to enhance ATP production using SH-SY5Y cells, a model neuroblast. *J. Pharm. Sci.* 111: 432-439 (2021).
3. Satrialdi, Takano Y*, Hirata E, Ushijima N, Harashima H, **Yamada Y***, The effective in vivo mitochondrial-targeting nanocarrier combined with a π -extended porphyrin-type photosensitizer. *Nanoscale Advances* 3: 5919-5927 (2021). 国際共著, プレスリリース (2021年8月24日)
4. Tsujioka T¶, Sasaki D, Takeda A, Harashima H, **Yamada Y¶***, Resveratrol-encapsulated mitochondria-targeting liposome enhances mitochondrial respiratory capacity in myocardial cells. *Int. J. Mol. Sci.* 23: 112 (2021)
5. 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, a liposome-based nano device. *Mol. Ther. – Nucleic Acids* 20: 687-698 (2020). 自主臨床研究
6. **Yamada Y***, Somiya K, Miyauchi A, Osaka H, Harashima H*, Validation of a mitochondrial RNA therapeutic strategy using fibroblasts from a Leigh syndrome patient with a mutation in the mitochondrial ND3 gene. *Sci. Rep.* 10: 7511 (2020). 自主臨床研究
7. **Yamada Y¶***, Munechika R¶, Satrialdi, Kubota F, Sato Y, Sakurai Y, Harashima H*, Mitochondrial delivery of an anticancer drug via systemic administration using a mitochondrial delivery system that inhibits the growth of drug-resistant cancer engrafted on mice. *J. Pharm. Sci.* 109: 2493-2500 (2020). 国際共著
8. **Yamada Y***, Maruyama M, Kita T, Usami S, Kitajiri S, Harashima H*, The use of a MITO-Porter to deliver exogenous therapeutic RNA to a mitochondrial disease's cell with a A1555G mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene results in an increase in mitochondrial respiratory activity. *Mitochondrion* 55: 134-144 (2020). 自主臨床研究
9. **Yamada Y**, Sato Y, Nakamura T, Harashima H*. Evolution of drug delivery system from

viewpoint of controlled intracellular trafficking and selective tissue targeting toward future nanomedicine. *J. Control. Release* 327: 533-545 (2020). [PubMed ID: 32916227]

10. **Yamada Y***, Satrialdi, Hibino M, Sasaki D, Jiro A, Harashima H. Power of mitochondrial drug delivery systems to produce innovative nanomedicines. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 154-155 : 187-209 (2020). 国際共著
11. Sato Y, Nakamura T, **Yamada Y**, Harashima H*. The nanomedicine rush: New strategies for unmet medical needs based on innovative nano DDS. *J. Control. Release.* 330: 305-316 (2020).

特許

国内出願: 1 件、PCT 出願 1 件、特許成立: 1 件、譲渡契約 1 件

1. 単離ミトコンドリアを内包した脂質膜ベースの小胞. 特願 2019-239479 (2021 年 12 月 27 日) PCT/JP2020-049314 (2020/12/25). 発明者: 菅沼正司, **山田勇磨**, 原島秀吉, 佐々木大輔, 日比野光恵, 太田善浩. 出願人: ルカ・サイエンス. 出願前譲渡: ルカ・サイエンス (2019 年 12 月 25 日).
2. Method of obtaining mitochondria from cells having an activated mitochondria and obtained mitochondria. 特願 2020-217356 (2020 年 12 月 25 日). 発明者: 菅沼正司, **山田勇磨**, 原島秀吉, 太田善浩. 出願人: ルカ・サイエンス. 出願前譲渡: ルカ・サイエンス (2020 年 12 月 24 日).
3. 組換え発現ベクター及び当該ベクターを封入した脂質膜構造体. PCT/JP2016/085098. 発明者: 原島秀吉, **山田勇磨**, 石川卓哉, 秋田英万. 出願日: 2015 年 11 月 26 日. 出願人: (国) 北海道大学 (譲渡契約 ルカ・サイエンス (2019 年 4 月 1 日)、各国移行 (6 ヶ国)、特許第 6966755 号 (登録日 2021 年 10 月 26 日))

外部資金 総額: 1 億 5003 万円

※直接経費ではなく、期間全体の総額を記載

6. 山田勇磨 (代表) 基盤研究 (B) 「ミトコンドリアを標的とするゲノム編集技術の開発」 2020 年度～2022 年度 総額 1,495 万円
7. 山田勇磨 (代表) 挑戦的研究(萌芽) 「細胞共生能を有する人工ミトコンドリアの創製」 2020 年度～2021 年度 総額 650 万円
8. 山田勇磨 (分担) AMED・医療研究開発革新基盤創成事業 (CiCLE) 「ミトコンドリア製剤による新型コロナウイルス治療薬の研究開発」 2020 年度～2024 年度 総額 1,000 万円
9. 山田勇磨 (分担) AMED・令和 2 年度ゲノム創薬基盤推進研究事業 「C-2: 遺伝性疾患のゲノム解析で得られた VUS への機能的アノテーションに資する基盤研究」 2020 年度～2022 年度 総額 1,170 万円
10. 山田勇磨 (代表) JST・創発的研究支援事業 (第一期) 「ミトコンドリア人工共生が拓く新しい細胞生物学」 2021 年度～2023 年度 総額 2,101 万円

11. 山田勇磨（代表） 北海道大学・産業創出講座（2020年～） 「バイオ DDS 実用化分野」 2020年度～2022年度 総額 3,164万円
12. 山田勇磨（代表） 共同研究 大正製薬株式会社 「バルベリンを内封したミトコンドリア標的型製剤技術の検討」 2020年度～2021年度 総額 650万円
13. 山田勇磨（代表） 共同研究 ルカ・サイエンス株式会社 「ミトコンドリア再生療法の研究開発/ミトコンドリア医療用製品及び MITO-Porter によるミトコンドリア病治療法の研究開発」 2019年度～2020年度 総額 700万円
14. 山田勇磨（代表） 共同研究 株式会社アジュバンコスメジャパン 「ミトコンドリア DNA に着目した抗老化物質の探索」 2021年度～2022年度 総額 910万円
15. 山田勇磨（代表） 共同研究 株式会社ニナファームジャパン 「オキシリアの細胞・ミトコンドリア機能の評価」 2018年度～2021年度 総額 776万円
16. 山田勇磨（代表） クラウドファウンディング（湘南アイパーク、READYFOR 株式会社、北海道大学） 「副作用の少ない癌治療を、ミトコンドリアに薬を運ぶ技術開発で！」 2020年度～2021年度 総額 1,012万円
17. 山田勇磨（代表） 公益財団法人持田記念医学薬学振興財団 「脳にアクセス可能なミトコンドリア標的型ナノカプセルの開発」 2020年度 総額 300万円
18. 山田勇磨（分担） 科学研究費補助金・基盤研究（A） 律速段階の解明に基づいたウイルスを凌駕する革新的医薬分子送達システムの創製 2019年4月～2022年3月 715万円
19. 山田勇磨（分担） 基盤研究（B）「高輝度安定型量子ドットと革新的マイクロ細胞組織による光治療薬開発と1分子動態解明」 2021年度～2024年度 総額 80万円
20. 山田勇磨（分担） 挑戦的研究（萌芽）「膵臓がん細胞集団の捕食機構を解明・利用したトロイの木馬型がん治療薬の開発」 2021年度～2022年度 総額 40万円
21. 山田勇磨（分担） 基盤研究（B）「造血幹細胞移植後の免疫寛容と組織寛容の機序の解明とその制御法の開発研究」 2021年度～2024年度 総額 90万円
22. 山田勇磨（分担） 挑戦的研究（萌芽）「光誘起崩壊リポソーム(LiDL)の開発による新奇薬物送達手法の確立」 2020年度～2022年度 総額 150万円

賞

1. Yuma Yamada 2022年 APhA-APRS Ebert Prize Award Mitochondrial delivery of an anticancer drug via systemic administration using a mitochondrial delivery system that inhibits the growth of drug-resistant cancer engrafted on mice 2022年3月

※エバート賞 (APhA-APRS Ebert Prize Award)は、米国薬剤師会 (APhA)が選出する1873年から続く米国で現存する最古の薬学賞であり、同賞の日本の研究グループの受賞は歴代4例目。

プレスリリース(2021 年 12 月 8 日)

高野業績まとめ (2020年9月以降)

発表論文

総数: 10 報、第一著者: 2 報、責任著者: 5 報

†equal contribution, *Corresponding author

1. Sobhanan J, **Takano Y**, Sugino S, Hirata E, Yamamura S, Biju V. * Multimodal CTC detection using stem cell antigen-specific immunosilica particles and immunofluorescent quantum dots. *NPG Asia Mater.* 14: (2022)
2. Wolf M, Toyouchi S, Walke P, Umemoto K, Masuhara A, Fukumura H, **Takano Y**, Yamada M, Hirai K, Fron E, Uji-I H*. Li@C₆₀ thin films: characterization and nonlinear optical properties. *RSC Adv.* 12:, 389–394 (2022). 国際共著
3. [Book chapter] **Takano, Y***. Light-Control of Cell Membrane Potential and Its Environment. in *Cell-Inspired Materials and Engineering* (eds. Wang, D. O. & Daniel, P.) 181–197 (Springer Nature Switzerland AG., 2021). doi:10.1007/978-3-030-55924-3_8
4. Kumar P, Sobhanan J, **Takano Y**, Biju V.* Molecular recognition in the infection, replication, and transmission of COVID-19-causing SARS-CoV-2: an emerging interface of infectious disease, biological chemistry, and nanoscience. *NPG Asia Mater.* 13: 14 (2021).
5. Sachith BM, Okamoto T, Ghimire S, Umeyama T, **Takano Y***, Imahori H, Biju, V. * Long-Range Interfacial Charge Carrier Trapping in Halide Perovskite-C60 and Halide Perovskite-TiO₂ Donor–Acceptor Films. *J. Phys. Chem. Lett.* 12: 8644–8651 (2021).
6. Takada S, Hirata E*, Sakairi M, Miyako E, **Takano Y**, Ushijima N, Yokoyama A. Carbon nanohorn coating by electrodeposition accelerate bone formation on titanium implant. *Artif. Cells, Nanomedicine, Biotechnol.* 49: 20–29 (2021).
7. Satrialdi, **Takano Y***, Hirata E, Ushijima N, Harashima H, Yamada Y. * An effective in vivo mitochondria-targeting nanocarrier combined with a π -extended porphyrin-type photosensitizer. *Nanoscale Adv.* 3: 5919–5927 (2021). 国際共著
8. Chouhan L, Ito S, Thomas EM, **Takano Y**, Ghimire S, Miyasaka H, Biju V.* Real-Time Blinking Suppression of Perovskite Quantum Dots by Halide Vacancy Filling. *ACS Nano* 15: 2831–2838 (2021). 国際共著
9. **Takano Y***, Miyake K, Sobhanan J, Biju V, Tkachenko N V, Imahori H*. Near-infrared light control of membrane potential by an electron donor-acceptor linked molecule. *Chem Commun (Camb)* 56: 12562-12565 (2020). 国際共著
10. Sobhanan J, Jones P, Kohara R, Sugino S, Vacha M, Subrahmanyam C, **Takano Y***, Lacy F, Biju V.* Toxicity of nanomaterials due to photochemical degradation and the release of heavy

metal ions. *Nanoscale* 12: 22049–22058 (2020). 国際共著

特許

国内出願: 0 件

外部資金 総額:2775 万円

※直接経費ではなく、期間全体の総額を記載

1. 高野勇太（代表） 基盤研究（B）「高輝度安定型量子ドットと革新的マイクロ細胞組織による光治療薬開発と 1 分子動態解明」 2021 年度～2024 年度 総額 1,755 万円
2. 高野勇太（代表） 挑戦的研究（萌芽）「膵臓がん細胞集団の捕食機構を解明・利用したトロイの木馬型がん治療薬の開発」 2021 年度～2022 年度 総額 650 万円
3. 高野勇太（代表） 第 7 回北海道大学部局横断シンポジウム研究助成 金賞 「がん細胞集団の捕食機構を利用した高性能ミトコンドリア標的型光がん治療薬の開発」 2021 年度 総額 100 万円
4. 高野勇太（分担） 基盤研究（C）「インプラント周囲炎治療を可能とする光応答性ナノカーボンインプラントの開発」 2020 年度～2022 年度 総額 90 万円
5. 高野勇太（分担） 基盤研究（B）「革新的口腔領域用生体材料を目的としたインテリジェントカーボンナノマテリアルの創製」 2019 年度～2021 年度 総額 90 万円
6. 高野勇太（分担） 挑戦的研究（萌芽）「カーボンナノ物質の生物学的特性を用いた革新的組織修復・骨再生のストラテジーの構築」 2018 年度～2020 年度 総額 90 万円

賞

1. 高野勇太 日本化学会北海道支部支部奨励賞、 日本化学会北海道支部 2022 年 2 月
2. 高野勇太 第 7 回北海道大学部局横断シンポジウム 優秀講演賞、 北海道大学 2021 年 10 月