

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。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、国内製薬会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）

（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 82 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
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

1. 佐藤悠介 (代表) テルモ生命科学振興財団 2020 年度 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
2. 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
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
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
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
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

(4) その他特筆すべき業績

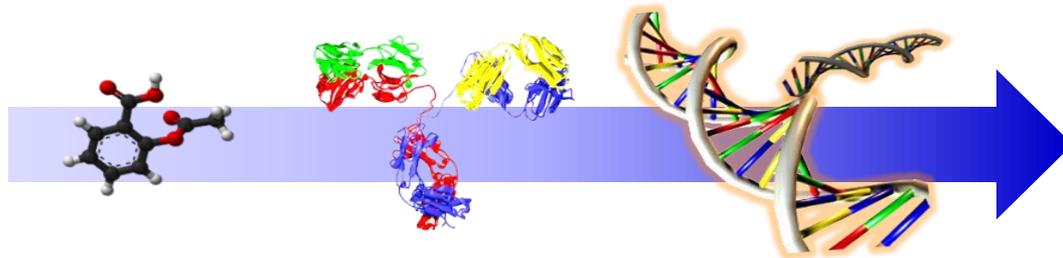
1. 佐藤は当該研究分野において業績が評価され、2021 年度日本薬学会奨励賞を受賞した。開発した技術は産業界から注目され、国内外 (日・仏・独・中・韓・米) の創薬ベンチャー企業・化学メーカー・メガファーマと創薬を目指した技術開発・評価を進めている。
2. 中村は DDS 分野の権威ある国際誌 *Advanced Drug Delivery Review* 誌において Special Issue の Guest Editor を務めた (国際共同)。磯田は国際共著論文を 6 報発表した。さらに中村・磯田は総説論文のプレスリリースを行った (2022 年 2 月 4 日、北海道大学)。
3. 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）。

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

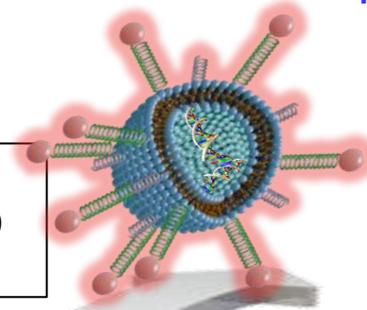
核酸医薬
遺伝子治療

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

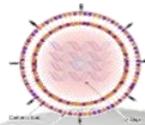
核酸医薬開発の現状

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



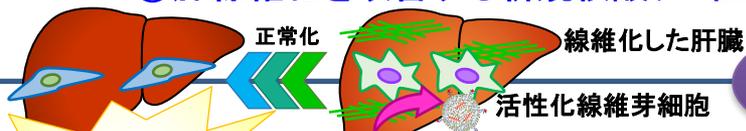
ナノテクノロジーが拓く革新的未来医療の創出

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

線維化治療用核酸
の同定および評価
(分担: 須田)

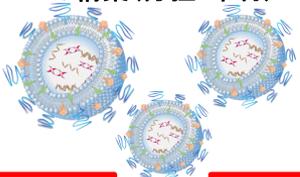
活性化線維芽細胞
標的化リガンドの分子
設計 (分担: 佐藤)



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

佐藤 悠介

標的化リガンド
設計



薬学研究院
PI: 原島 秀吉

光操作性ナノマシン

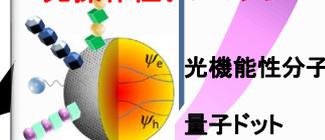
山田 勇磨

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



光機能性分子
量子ドット

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

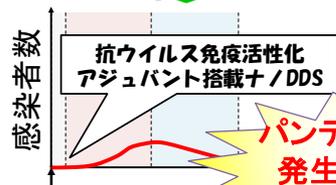
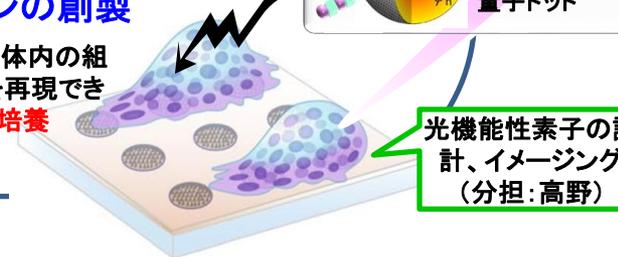
電子科学研究所

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)

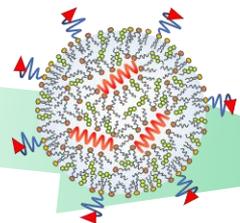
須田 剛生 (医学研究院・特任助教 消化器内科学)

本研究計画

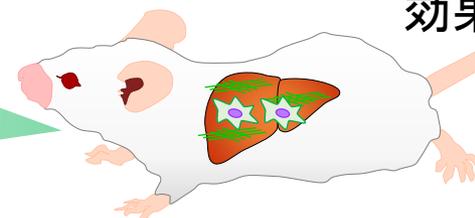
線維化した肝臓



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技術に関する複数の国内企業との大型共同研究を開始した
- ✓ 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

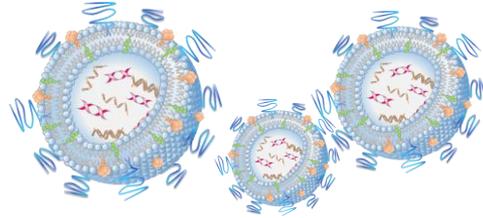
研究分担者

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 ウイルス学）

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
- ✓ ウイ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）
- ✓ 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

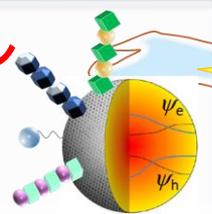
ナノマシンの開発、
光癌治療の評価 (分担: 山田)

✓ 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

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!

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

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



紙谷尚子
遺伝子病制御研究所

須田 剛生
医学研究院

磯田 典和
獣医学研究院

アジュバント搭載
ナノDDSの構築

正常化
活性化線維芽細胞
線維化した肝臓
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
線維化治療用核酸の同定および評価

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

中村 孝司



佐藤 悠介

iLiNP device
Lipid solution
RNP solution

樋田京子

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

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

山田 勇磨

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
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

本間篤



電子科学研究所
高野 勇太

工学研究院
佐藤敏文