

実績報告書（創成特定研究事業）

大学院工学研究院教授 佐藤 敏文

■プロジェクト研究構想名：

サステナブルプロセスの創成ー現行の石油化学産業からの転換・脱却ー

1. 研究成果

1) “超”重合法によるフレキシブルデバイスの調製（佐藤、磯野、海外連携研究者ら）

伸縮自在かつ可能な限りバイオベースな有機電子デバイスの開発を目指し、本年度はフレキシブルな基材となり得るバイオベース高分子の合成を行った。すなわち、植物から入手可能なラクトンモノマーとセルロース誘導体をブロック共重合体の形で組み合わせた熱可塑性エラストマーを設計・合成した。さらに、セルロース部位の分子特性に基づいて材料物性の制御を達成できることを見出した。本研究成果について現在1報の論文を投稿中である。また、本学海外招聘教員制度を利用し、本テーマに関連する分野に精通する国立台湾大学（台湾）の Guey-Shen Liou 教授と植物高分子研究所・Université Grenoble Alpes（フランス）の Redouane Borsali 教授を北大に招聘し、研究に関する議論を行った。

2) “超”重合法による配列制御高分子の調製（佐藤、磯野、Xia ら）

生体を作るタンパク質や核酸などは精密にモノマー配列が制御された高分子であるが、現在の合成技術では調製が困難である。本研究では、複数のモノマー混合後物から高度に配列制御された高分子をワンステップ・ワンポットで合成する手法を開発した。特に、エポキシド、オキセタン、環状酸無水物の4成分混合物から非常に多岐にわたる配列を持った高分子を合成することに成功した。本研究成果は論文4報（*J. Am. Chem. Soc.* IF=16.383 など；国際共著4報）で発表した。そのうち1報の論文について本学から日本語および英語でプレスリリースを行ったところ、日刊工業新聞や日本経済新聞などを含む多くの国内外メディアに取り上げられた。その結果、特に産業界から大きな反響があり、本重合を活用した機能性材料創出に関するテーマで1社の企業との共同研究を2022年11月から開始した。

3) “超”重合法による核酸デリバリー用高分子の調製（佐藤悠、磯野）

超重合法のコンセプトをもとに、簡便な重合反応をモノマー、重合開始剤、重合度の3つを変数とした膨大なアミノ化ポリエステルライブラリーの構築へと応用した。これらを一成分とした mRNA 内包脂質ナノ粒子を調製し、マウスを用いた *in vivo* スクリーニングを行うことで肺または脾臓に対して選択的に mRNA を送達できるナノキャリアの開発に成功した。本研究成果について北海道大学より1件の特許申請を行った（特願 2022-076251）。また、現在1報の論文を投稿中である。特に肺に対して特異的に mRNA を送達できるナノ粒子は製薬メーカーからの反響が大きく、産学連携推進本部の協力を得て、いくつかの国内外製薬メーカーとオプション契約などを締結した。産学連携により、本成果の社会実装に向けた検討を進めている。

4) “超”重合法による刺激応答性プラズモン基材の調製（三友、磯野）

高分子と金ナノ粒子の複合化による「刺激応答性プラズモン基材」の“超”合成法として、新たに刺激応答性プラズモニックナノ粒子の開発を行った。また、これまでに開発してきた合成高分子電解質ブラシの改良により、実際にこのプラズモン基材が溶媒の極性やイオン強度に基づいた刺激応答性を示すことを確認した。これにより、簡便な合成操作で多様な機能性を自在に付与できる刺激応答性プラズモン基材を構築する基盤技術を確立することができた。本研究成果について、現在1報の論文を投稿準備中である。

2. 若手研究者のプロジェクトへの関与の状況、若手研究者育成への効及び参画によるプロジェクトへの効果

若手研究者として、電子科学研究所の三友准教授、工学研究院の磯野准教授（アンビシャステクニク准教授）および Xia 博士研究員（7月で退職し、現在米国で勤務中）、生命科学学院（薬学系）の佐藤助教が従来から参画しているほか、本年度からは工学研究院の Li 助教が本プロジェクトに新たに加わった。若手研究者の参画によるプロジェクトへの最大の効果として、複数のテーマの大きな前進があげられる。例えば、磯野と佐藤悠介の専門性を融合することで肺特異的遺伝子デリバリーキャリアの開発に成功し、薬-工連携で特許出願や論文投稿、さらには研究費（科研費挑戦的研究（萌芽）および寿原記念財団研究助成）の獲得を行った。この研究成果について国内外の製薬メーカーから大きな反響があり、オプション契約などを進めている。また、磯野・Li と三友の共同研究により、合成高分子ブラシに基づいた刺激応答性プラズモン基材の開発に関して大きな進展を遂げている。これらの部局間（工学-薬学、工学-電子研）の連携を行うにあたり、実験を担当する学生を共同で育成する体制が確立されている。このような研究体制は若手間の共同研究を大きく進めるキーとなっている。また、バックグラウンドが異なる若手間での意見交換が活発にできるようになり、関係する学生も積極的に議論に参加できる環境が形成できた。その成果として、それぞれの連携研究に携わった大学院生が学会賞を受賞するなど、学生の育成にも極めて大きな効果を挙げている。

3. 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

◆原著論文の数：33 報

※目標値＝年間 25 報 →目標達成

◆原著論文の国際共著比率：20/33＝61%

※目標値＝50% →目標達成

【参考】プロジェクト開始以降出版された査読付き原著論文数 86 編（うち国際共著論文数 40 編）

（2）特許申請・取得状況

特願 2022-121626、特願 2022-115015、特願 2022-115017、特願 2022-061002、PCT/JP2023/003844、112104164（台湾）、PCT/JP2022/020849、特願 2022-076251、特願 2023-014747、特願 2022-186472、特願 2022-186471

（3）外部資金獲得状況（代表的なもののみ記載）

1. 佐藤敏文（主たる共同研究者）「高分子弾性のホモロジー的トポロジー理論の構築と環状混合デバイス」、JST-CREST（トポロジー）出口チーム、2019年10月～2025年3月、1100万円/年
2. 佐藤敏文（分担）「金沢大学 COI-NEXT: 再生可能多糖類植物由来プラスチックによる資源循環社会共創拠点 共同研究「課題 3：セルロース樹脂リデザインおよび課題 4：多糖類バイオプラスチック複合材」、2021年10月～2030年3月、830万円/年
3. 三友 秀之（代表）「新奇ナノポアデバイスの創製に向けた金ナノ構造の精密制御技術の構築」、日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究 B、2021年4月～2024年3月（直接経費 1370万円）
4. 三友 秀之（代表）「光刺激に反応して基板上で集合状態が変わる金ナノロッドアレイの創製」、日本学術振興会 科学研究費助成事業 学術変革領域(A) 公募研究、2021年4月～2023年3月（直接経費 800万円）
5. 三友 秀之（代表）「金ナノ粒子の表面デザインを駆使したプロテインコロナの光制御法の開発」、日本学術振興会 科学研究費助成事業 挑戦的研究（萌芽）、2022年4月～2025年3月（直接経費 500万円）
6. 佐藤悠介（代表）「全身投与型 Cas9 RNP 搭載脂質ナノ粒子製剤による脳でのゲノム編集」R5-R7年度 基盤研究(B)（1420万円）
7. 佐藤悠介（代表）「ゲノム編集因子搭載脂質ナノ粒子製剤による血友病モデルマウスの作

出と治療の実証」、公益財団法人持田記念医学薬学振興財団 2022年度持田記念研究助成、2022年11月～2023年10月(300万円)

8. 磯野拓也(代表)第37回東京応化科学技術振興財団 研究費助成、令和5年4月～令和6年3月、代表、「エントロピー駆動型の高分子ロタキサン形成を基盤とした新規材料創出」(期間全体130万円)
9. 磯野拓也(代表)第33回2021年度公益財団法人江野科学振興財団 研究助成、令和4年4月～令和5年3月、代表、「環状トポロジー高分子からなる(擬)ロタキサン構造に着目した高分子材料強化」、(期間全体200万円)
10. 磯野拓也(代表)公益財団法人 寿原記念財団、令和4年4月～令和5年3月、代表「カチオン性 脂肪族ポリエステル ライブラリーの迅速構築に基づく肺選択的遺伝子送達ナノキャリアの探索」、(期間全体150万円)
11. 磯野拓也(代表)科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽)、令和4～5年度、代表「組織選択的に核酸送達可能な高分子-脂質ハイブリッドナノ粒子の戦略的創出」、(期間全体500万円)
12. 磯野拓也(代表)科学研究費補助金 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B))、令和3～6年度、代表「糖鎖導入を鍵とする高機能バイオベース高分子材料の開発」、(期間全体1470万円)
13. 磯野拓也(代表)科学研究費補助金 基盤研究(B)、令和2～4年度、代表「超精密・超微細ナノ加工を指向した単分散ブロックポリマーの創製」、(期間全体1400万円)

(4) その他特筆すべき業績

- 1) 三友准教授：2022年8月より国立陽明交通大学(台湾)の客員准教授に就任(～2025年7月まで)
- 2) 佐藤助教：令和4年度教育研究総長表彰(2023年2月)および日本ゲノム編集学会第7回大会 ポスター賞(2022年6月)の受賞
- 3) 学生の受賞
 1. ナノ学会第20回大会 若手優秀ポスター発表賞：○関澤祐侑、三友秀之、与那嶺雄介、磯野拓也、田島健次、佐藤敏文、居城邦治「合成高分子ブラシの構造変化を利用した金ナノロッドの配向変化」
 2. 第71回高分子討論会 優秀ポスター賞：○水上湧太、Mahmoud M. Abd Elwakil、佐藤悠介、磯野拓也、山本拓矢、田島健次、原島秀吉、佐藤敏文「アミノ化ポリ(ϵ -カプロラク톤)誘導体をベースとした脂質ナノ粒子による肺・脾臓選択的 mRNA デリバリター」
- 4) 報道など
 1. 2022年10月5日 日刊工業新聞「北大など 1工程で精密重合」(※*J. Am. Chem. Soc.*, **144**, *39*, 17905–17915 (2022)の論文に関する記事は他に日本経済新聞電子版、日経クロステック(xTECH)電子版、Chem-Station など国内外の多くのメディアで取り上げられた)
 2. 2022年11月21日 日刊工業新聞(20面)「生体内細胞に mRNA 北大・日東電工 分岐脂質を開発」
 3. 2023年3月23日 NHK 総合「ほっとニュース北海道」“北大の研究グループ 「ゲノム編集」の新たな手法開発と発表”
 4. NHK 北海道 NEWS WEB : <https://www3.nhk.or.jp/sapporo-news/20230323/7000056164.html>

サステナブルプロセスの創成

－ 現行の石油化学産業からの転換・脱却 －

1) “超”重合法によるフレキシブルデバイスの調製：伸縮自在かつ可能な限りバイオベースな有機電子デバイスの開発を目指し、フレキシブルな基材となり得るバイオベース高分子の合成を実施

3) “超”重合法による核酸デリバリー用高分子の調製：モノマー、重合開始剤、重合度の3つを変数とした膨大なアミノ化ポリエステルライブラリーの構築し、肺または脾臓に対して選択的にmRNAを送達できるナノキャリアを開発

2) “超”重合法による配列制御高分子の調製：複数のモノマー混合後物から高度に配列制御された高分子をワンステップ・ワンポットで合成する手法開発を実施

4) “超”重合法による刺激応答性プラズモン基材の調製：高分子と金ナノ粒子の複合化による「刺激応答性プラズモン基材」の“超”合成法として、新奇な刺激応答性プラズモニックナノ粒子を開発

代表論文

1. Xia, X., Gao, T., Li, F., Suzuki, R., Isono, T., Satoh, T. Multi-dimensional control of repeating unit/sequence/topology for one-step synthesis of block polymers from monomer mixtures, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 17905–17915
2. Onuma, H.; Sato, Y.; Harashima, H. “Lipid nanoparticle-based ribonucleoprotein delivery for in vivo genome editing” *J. Control. Release* **2023**, *255*, 406-416.
3. Lin, H.; Mitomo, H.; Yonamine, Y.; Guo, Z.; Ijro, K. "Core–Gap–Shell Nanoparticles@Polyaniline with Tunable Plasmonic Chiroptical Activities by pH and Electric Potential Dual Modulation", *Chemistry of Materials*, **2022**, *34*, 4062–4072.

論文発表数

原著論文：33報（年間目標の25報を達成）、原著論文の国際共著比率：61%（目標50%を達成）

特許

申請：11件