

NanoSky

川崎市キングスカイフロントから発信するナノ医療イノベーション

December
2017

Vol. 4

ナノマシンが切り拓く 革新的な脳神経疾患治療

Contents

- 2 サブテーマ2を語る
「血液脳関門を越えるナノマシンで薬を脳へ!」
安楽 泰孝・戸須 真理子・岩崎 廣和
- 6 研究者インタビュー
「革新的な核酸医薬として期待される
二本鎖ヘテロ核酸の開発と発展」
横田 隆徳
- 8 研究トピックス
「脳神経系疾患の治療・診断に光!!
血中から脳内に薬剤を届けるナノマシンを開発」
安楽 泰孝
「従来の核酸医薬よりもはるかに高い効率で
特定の遺伝子を制御するヘテロ核酸を開発」
桑原 宏哉
- 12 iCONM座談会
iCONMで活動する研修生フリートーク
大澤 重仁・木幡 愛・中村 乃理子・松井 秋倫・馬嶋 貴正
- 14 活動報告
・第8回全体会議
・トピックス
・編集後記

血液脳関門を越える ナノマシンで薬を脳へ!

COINSのサブテーマ2「脳神経系疾患の革新的治療技術の開発」では、最近、血液脳関門を越えて脳に蓄積するナノマシンの論文が、英科学誌ネイチャーコミュニケーションズ(Nature Communications)に掲載されました。サブテーマ2リーダーの東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻 安楽泰孝特任助教、研究や社会実装を支援するCOINS研究推進機構 岩崎廣和研究推進統括(ナノ医療イノベーションセンター(iCONM)副センター長兼任)株式会社ブレイン・セラピューティクス 戸須真理子代表取締役がこのナノマシンの今後の展開について語り合いました。

安楽 泰孝
Yasutaka ANRAKU

戸須 真理子
Mariko TOSU

岩崎 廣和
Hirokazu IWASAKI

東京大学大学院工学系研究科
バイオエンジニアリング専攻 特任助教

川崎市産業振興財団
ナノ医療イノベーションセンター 客員研究員

2007年富山大学大学院理工学研究科物質生命システム工学専攻 修士課程修了、2010年東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻 博士課程 修了。2016年から現職。東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科と国立研究開発法人量子科学技術開発機構の非常勤講師、株式会社ブレイン・セラピューティクス サイエンティフィック・アドバイザーを兼務。専門分野は高分子化学、コロイド界面化学、生体材料化学。

株式会社ブレイン・セラピューティクス
代表取締役

東京薬科大学卒業。薬学博士。国立がん研究センターならびに東京大学医科学研究所における12年間の研究生活を経て、研究機器、消耗品を扱う外資系企業にNEDO 事業による研究プロジェクトの主任研究員として入社、その後、同じ業界の外資系企業にてマーケティング本部長、事業部長を歴任。2013年フューダイト株式会社代表取締役に就任、17年2月退職。17年3月株式会社ブレイン・セラピューティクス代表取締役に就任。

川崎市産業振興財団
ナノ医療イノベーションセンター 副センター長
COINS 研究推進機構 研究推進統括

1975年東京大学工学部工業化学科卒業。昭和電工株式会社入社。79年同社労働組合専従となり、同中央執行委員長、化学総連会長、連合中央執行委員。99年復職。執行役員知的財産室長、取締役執行役員化学品事業部門長・事業所管掌等を歴任。同社初の労組委員長経験のある取締役。2014年4月COINS 研究推進統括。15年4月iCONM 副センター長。労務から知財・事業戦略など幅広い経営ノウハウを活かし運営の中核を担う。同年6月川崎市産業振興財団理事。

血液脳関門を越えて 脳に入っていくナノマシンの特許で ベンチャー企業を設立

■ 最初にそれぞれのお仕事についてお聞かせください。

安楽：大学時代から高分子合成に関する研究をしており、博士課程から所属している東京大学大学院工学系研究科の片岡一則教授（現・iCONMセンター長、東京大学政策ビジョン研究センター特任教授）の研究室ではナノマシンとしての高分子ミセル（図1）に特化しています。最初はがんを対象にしていたのですが、サブテーマ2では脳神経系疾患をターゲットとしています。

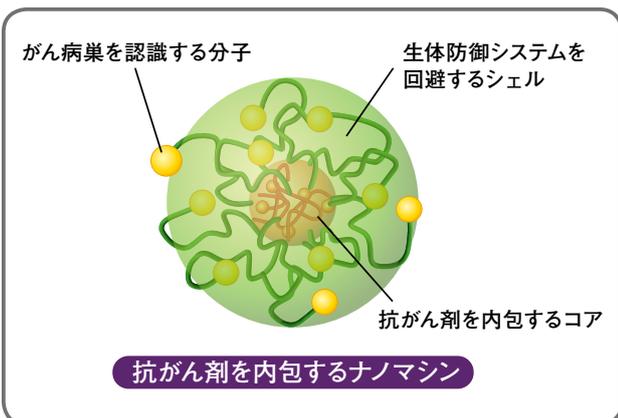
戸須：安楽先生たちの技術を持ってスピンアウトした株式会社ブレイン・セラピューティクス代表取締役として2017年3月に就任しました。私自身は薬学部出身で12年ほど大学や研究機関で研究した後、分析機器や試薬の販売に携わりました。お声がけいただいたとき、この技術が実装された際の社会貢献度とバイオベンチャーの役割の重要性を感じて、身を投じました。

岩崎：COINSの研究推進統括とiCONM副センター長を兼任しており、どちらも企画から日常業務を回していく役割を担っています。番頭さんか城代家老みたいな感じですね。

■ 血液脳関門を超えてナノマシンが届くという論文が最近ネイチャーコミュニケーションズに掲載されて、大きな話題になっています。この研究をご説明ください。

安楽：脳には血液脳関門（図2）というバリアがあります。この関門が脳に必須なグルコースやアミノ酸以外は行かないように守っています。逆にいえば、脳の病気の薬は脳に届きにくいということです。高齢化社会が進むにつれ、アルツハイマー病や脳卒中のよう

図1 高分子ミセル



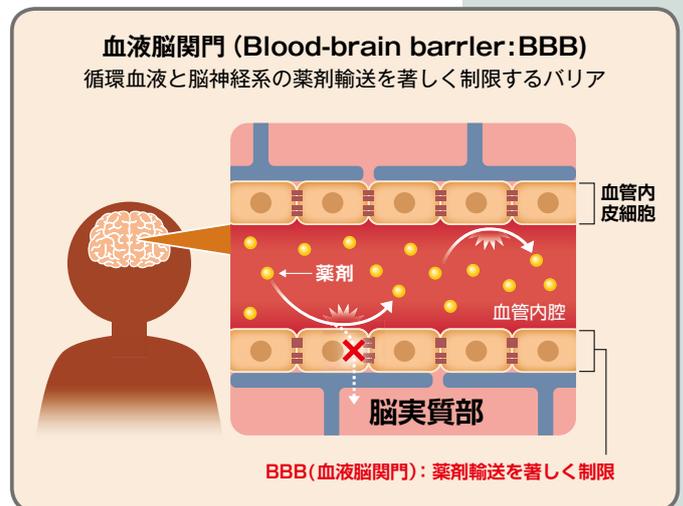
な脳の疾患が増え、脳に薬を届ける技術の社会的なニーズはますます高まっています。今回開発したのは、脳にグルコースを取り込むグルコーストランスポーター GLUT1 を認識させるために、グルコース分子を高分子ミセル表面につけたナノマシン (p.8) で、このナノマシンはこれまで使われている脳神経疾患の薬に比べると、驚くほど脳への集積量が向上します。高分子ミセルには構造上、中に多様な物質を封入できるので、例えば核酸医薬や抗体医薬を入れれば、より効果の高い薬ができます。

岩崎：脳に薬が届きにくいことを一般の人はあまり知りません。iCONMに見学に来られる方たちに説明すると、「脳を手術するのは怖いし、薬で治療できたらいい」と期待が高いですね。論文が出たことにより、研究について積極的に情報発信ができるようになりました。世界中の人々に喜んでもらえると思っています。

戸須：この技術の面白いところは、治験のフェーズ3で落ちてしまった薬やこれまで市販されている薬をナノマシンに搭載することで効果を上げられる可能性もあることです。そうなれば医療経済への効果も高い。実際、論文が出る前から国内外のいろいろな製薬企業から引き合いがありました。この分野は世界中で研究が進んでいるものの、なかなか成果が出ていないので、今回の論文でインパクトが出せたと思っています。

安楽：画期的だからこそ、結果を信じてもらえなくて、論文がなかなか通らなかったですね（笑）。

図2 血液脳関門



■ 研究がうまくいった理由は何でしょうか。

安楽：グルコース分子を適切な形で高分子ミセルの表面に導入するといったナノマシンの精密設計技術と、血糖値を制御するという生理学的な特徴を巧みに組み合わせることにあります。最初は単純に満腹のマウスか空腹のマウスかに投与していて、それでも集積量は上がっていましたが、よく食べるマウスと食べないマウスがいて、無理矢理食べさせられないので、データの幅が大きくて。マウスはグルコースを注射して血糖値をコントロールしていますが、ヒトでは空腹時に食事をすれば同じことになるのがいいですね。

人を育て、さらに技術を磨く必要がある

■ ブレイズン・セラピューティクスはCOINS成果の初めてのベンチャー企業です。戦略的にはどのように考えていますか。

岩崎：センター・オブ・イノベーション (COI) プログラムは「10年後の目指すべき社会像を見据えたビジョン主導型のチャレンジング・ハイリスクな研究開発」が目標で、世の中を大きく変える研究を求めています。研究は社会に受容されて初めて価値を持ちます。COINSには多くの企業も参画していますが、これまでサブテーマ2だけは企業が入っていませんでした。

まずは脳に届くナノマシンを開発するのが重要であったことから、事業化を考えるとベンチャー企業を立ち上げて社会実装を進めるのが良いとの判断でした。ベンチャー企業の立ち上げはCOIの理念に合致します。

安楽：COIが始まったときから、サブテーマ2は企業を入れずにベンチャー企業を作るという方針があり、成果を出さなければならないというプレッシャーがありましたね。

“COI STREAM”ビジョン1「少子高齢化先進国としての持続性確保」のビジョナリーリーダーである、松田譲 公益財団法人加藤記念バイオサイエンス振興財団 理事長がおっしゃった「研究で実現すべきPPP (Paper・Patent・Platform)」という言葉がずっと頭に残っていて、ベンチャー企業ができて、特許が成立し、論文が出て、5年目の今、やっと安心して進められ

るようになりました。

戸須：特許はまず2017年2月に日本で成立し、現在、米国とヨーロッパで審査中です。欧米での特許が成立すると、欧米の製薬企業と話がしやすくなります。今後は疾患ターゲットを決めて開発を進め、他の企業とタイアップ、ライセンスアウトして実用化を加速して行きます。自分たちがデザインするとしたら、例えば小児の脳腫瘍のような希少疾患に絞り、そのパートナーを探して開発していくといいのではないかと考えています。

岩崎：特許が成立して、論文が出たことで企業にとってはテーマの重要性の判断材料が揃いました。iCONMとの共同研究が増えることも考えられますね。研究と社会実装には今後も研究開発戦略、事業戦略、知財戦略の三者が一体となって進めることが欠かせません。

■ 現在の課題は何でしょうか。

安楽：高分子ミセルをナノマシンとして使うとき、がんの場合は、固形がんであれば、がん細胞が集まっている分、ターゲティングしやすいのですが、脳の病気では神経細胞、グリア細胞と病気によってターゲットが異なり、血液脳関門を越えた後にさらに選択性を上げる必要があります。

それから、もう一つ、COINSに入って初めて気がついたこととして、論文を出して行くには“見栄えの良い”研究が必要ですが、一方で、社会実装するためには高機能化とシンプルさを併せ持つ必要があります。そうすると論文からは遠ざかる気がして、そこにジレンマを感じています。

戸須：ベンチャー企業の課題は、ヒト・モノ・カネのすべてです。とくに今はヒトがほしいですね。モノについては安楽先生がおっしゃるように研究はピカピカとした成果で、実用化にはシンプルで再現性が高いことが必要になります。企業としては研究とは違う視点で技術を磨いていかなければならないので、そこは乗り越えるべき壁といえます。

安楽：ナノマシン自体は非常に安定していて、壊れにくい。しかし、脳の環境だけに応答して壊れて、中で薬を出すことも必要です。今後、iCONMで飼育している疾患モデルマウスを使って治療効果についても研究します。さらに、これまで世の中になかった技術なので、副作用が未知であることも大きな課題です。COINSの連携機関である実験動物中央研究所などでマウスセットを使って、副作用を確認していく予定です。

戸須：私たちは脳疾患の克服に取り組むさまざまな研究





機関とも協力していきたいと思います。

岩崎：COINSの中核機関であるiCONMは新しい組織です。人を育て、運営方法を模索し、外部からの要求にも対応しながら、いわばベンチャー企業のように仕組みを整えてきました。スタートから即戦力の人たちにごんばってもらってききましたが、その人たちもいつか退任しますので、組織も変わっていかねばなりません。若手人材が育ってきています。柔軟で活力のある今の良さを残しながら、属人的なところをなくし、安定感のある組織を作っていくことが重要だと思います。それにはOJT(On the Job Training)で若手を育成して行く、思い切って次世代に任せるということも大切だと考えています。

■ 今後の抱負を教えてください。

安楽：目や耳、筋肉など脳以外の薬が届きにくい部位にもナノマシンを届けられるようにしたいですね。「体内病院」*を実現するにはその技術は必要になるはず。他のサブテーマは研究対象とする病気が決まっています、それに対するナノマシンを作っていますが、サブテーマ2ではナノマシン自体の性能を高める研究をさらに進めていきたいですね。

戸須：脳へ GLUT 1 を介して届くのであれば、高分子ミセル以外にもナノマシンの候補、薬や用途に応じた薬のDDS(Drug Delivery System：薬物送達システム)がありそうです。

ブレイズン・セラピューティクスとしては、会社の使命に共感してくれる社員を増やしていき、またiCONMに設けた研究室を整備して、早くビジネスを立ち上げていきたいですね。

岩崎：COIでは将来の社会のあるべき姿を想定して、バックカastingにより何をどう研究開発して行くかを決めて進めて行くことが求められています。我々は「体内病院」という30年先の未来のビジョンを描き、実現するために今何をすべきかを考える機会を持っています。科学技術振興機構(JST)の拠点面談やサイトビジット、リトリートや全体会議で、研究や知財、社会実装について論議し、学ぶことができるのです。このような機会を通し、COINSメンバーがさらに成長して、体内病院の実現に向かって進んでいくのをサポートしていきたいですね。

■ 研究がさらに進み、そして人が育っていく、これからが楽しみです。ありがとうございました。

(聞き手：サイエンスライター 小島あゆみ)

用語解説

* 体内病院

「体内を24時間巡回し、病気の予兆を見つけて治療を行い、体外に情報を直ちに知らせるスマートナノマシンによって、重大な病気を本人も気づかぬうちに早期発見・治療する」という、COINSが研究開発の目標とするコンセプト。

参考文献

Y. Anraku, H. Kuwahara, Y. Fukusato, A. Mizoguchi, T. Ishii, K. Nitta, Y. Matsumoto, K. Toh, K. Miyata, S. Uchida, K. Nishina, K. Osada, K. Itaka, N. Nishiyama, H. Mizusawa, T. Yamasoba, T. Yokota, K. Kataoka, Glycaemic control boosts glucosylated nanocarrier crossing the BBB into the brain. Nature Communications 8: 1001(2017)



Takanori YOKOTA

横田 隆徳



東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
脳神経病態学（神経内科） 教授

革新的な核酸医薬として期待される 二本鎖ヘテロ核酸の開発と発展

COINSのサブテーマ2では、血液脳関門を越えて脳神経系の疾患にアプローチする医薬品の基盤技術を開発中だ。サブテーマ2に参画する東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学（神経内科）の横田隆徳教授は、アンチセンス核酸やsiRNAとは異なる二本鎖ヘテロ核酸を開発するなど、新しい発想で核酸医薬の基盤技術を作り出している（p.10）。横田教授にこれまでの研究と今後の展開について聞いた。

新しい分子を自ら作ると決意して、 人工核酸を発想

DNAやRNAといった核酸によって、メッセンジャーRNA(mRNA)やマイクロRNA(miRNA)などをターゲットとして薬効を発揮させる核酸医薬の開発が世界中で進んでいる。核酸医薬は、抗体医薬よりも標的にできる分子が広い一方、核酸の安定性、標的臓器・組織への指向性、肝障害をはじめとした副作用などが課題となっている。

これまでの核酸医薬の開発では、標的とする遺伝子のRNAに対して相補的な一本鎖DNA(アンチセンス核酸)によって遺伝子発現を抑制するアンチセンス法が最初に用いられ、続いて短い二本鎖RNA(small interfering RNA: siRNA)によるRNA切断を行うRNA干渉が用いられてきた。現在では、CRISPR/Cas9を用いたゲノム編集技術によって直接遺伝子を改変する治療も注目を集めている。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学の横田隆徳教授は、アンチセンス核酸やsiRNAとは異なる二本鎖ヘテロ核酸

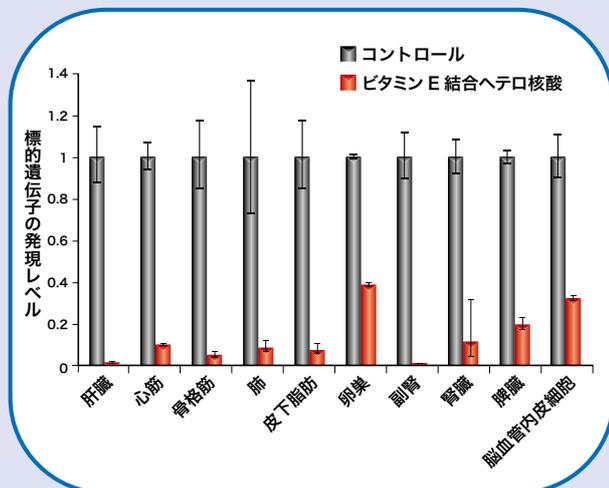
を作成し、さらにさまざまなリガンドを付けることで、ターゲティング効果を高め、新しい創薬シーズとして注目を集めている(p.10)。

横田教授は1998年から2000年にかけて、米国サンディエゴのサンフォード・バーナム医学研究所やサンフランシスコのバック神経変性疾患研究所に留学して遺伝子治療の研究に携わり、酵素活性を持ち、RNA鎖を切断することができるRNA(リボザイム)の合成を行っていた。ちょうどそのころにRNA干渉の機構が見つかり、人工的にsiRNAを導入することで遺伝子治療をできるのではないかと期待が高まっていた。ところが、2006年にRNA干渉の発見がノーベル生理学医学賞を受賞するものの、欧米の大手製薬企業はsiRNAの研究から次々と撤退。そして、帰国した横田教授自身のRNA干渉の研究も2009年の民主党政権下での事業仕分けによって研究費が大きな影響を受けた。そのとき、横田教授は「誰かが作った技術の応用研究をしているとこういうことが起こる。自分自身で新しい核酸そのものを作ろう」と決意したという。

そして、発想したのが、アンチセンス核酸とこれに相補となる

図1

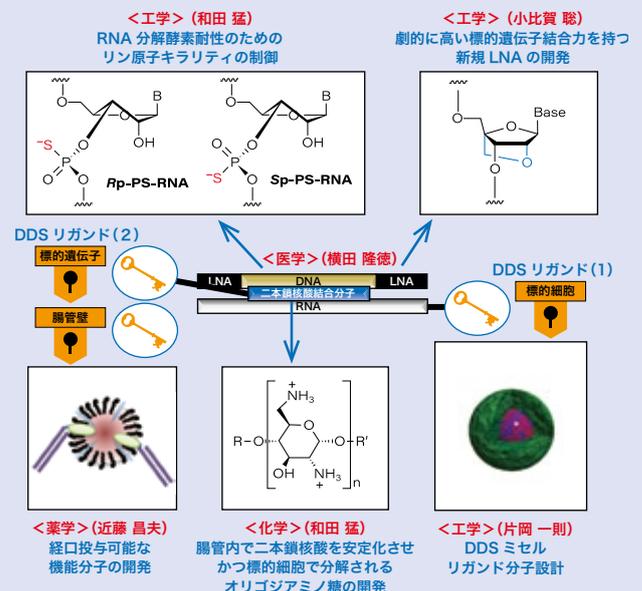
高用量(50 mg/kg)のヘテロ核酸の投与で
広汎な臓器、組織で標的遺伝子を抑制



肝臓以外の多くの臓器の遺伝子制御が可能に!

図2

二本鎖ヘテロ核酸を中核技術に5つの要素技術を配位した
DDS 内在型核酸医薬



RNA鎖を結合させた人工的な二本鎖ヘテロ核酸によってRNAを切断することだった。「共同研究先の大阪大学の小比賀聡教授のところに向かう機中で思いつきました。小比賀先生に話すとそんな物質はこれまで見たことがないとのことで、開発が始まりました」。「いいとこ取りをできたらという、木に竹を接ぐような発想」と横田教授は笑うが、実際に二本鎖ヘテロ核酸ができて実験するとアンチセンス核酸やsiRNAのそれぞれの数十倍もの細胞内への蓄積効果があることがわかり、作用メカニズムも全く異なることが後になって判明した。

二本鎖ヘテロ核酸に リガンドをつけてDDSを強化

さらに横田教授は二本鎖ヘテロ核酸にリガンドを付けることで、ターゲット性を高めている。

最初に効果を発揮したのは、ビタミンEをリガンドとした二本鎖ヘテロ核酸だ(図1)。薬物は体内では異物として認識され、肝臓で分解されるか腎臓を通して排せつされるかのどちらかになる。核酸医薬は一般に肝臓に集積しやすい特徴があり、二本鎖ヘテロ核酸も肝臓に集積した。

ビタミンEを選んだのは、横田教授にとってなじみのある物質だったからだ。横田教授は医師になって2年目の1997年にビタミンEを体内に取り込めずに運動障害を発する脊髄小脳変性症の患者を世界で初めて報告し、その後、これがビタミンEを転送するタンパクを作る遺伝子の異常によることを発見した。「こうして患者さんたちを診察し、湧いてきた疑問を追究することが発想の元になっています」(横田教授)。

iCONMの片岡センター長や東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻の安楽特任助教らとの共同研究で、グルコースを結合させた高分子ミセルを空腹時に投与して、その後、グルコースを投与すると脳への取り込みがよくなるかもしれないというアイデアを出したのも横田教授のグループだ(p.2, p.8)。これは、がんの発生や転移の有無を調べるPET検査がヒントとなった。PET検査では、正常細胞よりもがん細胞がグルコースをより多く取り込む性質を利用してポジロン核種で標識したグルコースを投与し、どこに取り込まれたかを描出する。「脳のエネルギー源はグルコースだけなので、PET検査では脳はグルコースを取り込み、がんでも真っ黒に写ります。この検査は空腹時に行うことから、空腹時に高分子ミセルを入れて、その後でグルコースを投与すれば、脳に届きやすいのではないかと考えました」。このアイデア以降、数か月でグルコース結合高分子ミセルの脳への集積量が増加した。

「血液脳関門では、GLUT1が必要に応じて一定の確率で血管側から脳側に移動していくのではないかと、そしてそのときにグルコース結合高分子ミセルを持って行くのではないかと考えています。現在、グルコース結合高分子ミセルの内腔に二本鎖ヘテロ核酸を入れて、より脳への送達力を高めた核酸医薬用シーズの開発を進めています」。

ほかにも図2のようなリガンドを付けた二本鎖ヘテロ核酸を開発中だ。「細胞は二本鎖ヘテロ核酸自体をこれまでに見ない物質として認識しており、そこに新しい分子生物学がありました。二本鎖ヘテロ核酸を単体で使うこともできますが、リガンドによってターゲット性を高めれば、効果を高めつつ、用量を減らせて、副作用を緩和で

きると考えています」。なお、現在、市販されている核酸医薬は核酸本体だけを用いており、リガンドを付けているものはない。

横田教授らは2015年1月に東京医科歯科大学発のベンチャー企業レナセラピューティクス株式会社を設立し、すでに製薬企業などと技術提供の契約を結んでいる。

2017年にはアンチセンス核酸のヌシネルセン(商品名スピラザ)が全身の筋力が低下する脊髄性筋萎縮症の薬として国内で承認された。「対象となる患者さんの数は多くはなく、治療費も初年度は患者さん1人あたり1億円を超えますが、従来の治療法に比べると著しく効果が高い。これまで神経内科領域では完治できる病気が少なく、我々医師も治すというよりも、寄り添う医療を心がけてきました。そういう意味でも神経内科分野で核酸医薬が市販されたことの意義は大きいですね」。

このように核酸医薬には追い風が吹いている一方で、二本鎖ヘテロ核酸を薬にまで持って行くには、毒性、薬理作用、剤型など、薬としての実際的な研究を製薬企業とともに進めなければならない。「薬にするにはもう何段階かのプレイクルーが必要だ。それを思いつくのが患者さんを診ている私の仕事だと考えています」と横田教授。「私たち医師は実際に創薬のシーズとなるモノを作ることができないけれど、すばらしい科学者たちと連携して、ニーズを掘り下げたり、すでにあるモノの使い道を考えたりできます。日本人は全体の概念を作るのが苦手ですが、世界的に役立つ新薬を作るには、それが欠かせません。例えば、iPhoneやボーイング社の航空機といった世界的な製品には日本の特許を有する部品が多数使われていますが、誰も日本の製品だとは思わない。二本鎖ヘテロ核酸を作った今、その使い方の概念とモノづくりをする枠組みを作ることができればと考えています」。

6年間で研究がここまで進展するとは自分でも思わなかったという横田教授。認知症、脳血管障害、頭痛、てんかん、パーキンソン病、ALSなど神経内科の扱う病気はさまざまに病態がそれぞれ異なる。「患者さんに恩恵のある研究をしたい。新しいことを考えるのは苦しいけれど研究は楽しい。確実に前に進んでいます、これからです」と抱負を話している。

(記：サイエンスライター 小島あゆみ)

PROFILE

横田 隆徳 (よこた・たかのり)

1984年東京医科歯科大学医学部卒業、武蔵野赤十字病院内科で研修した後、90年に東京医科歯科大学大学院医学研究科を修了。都立神経病院神経内科などを経て、98年から米国サンフォード・バーナム医学研究所、バック神経変性疾患研究所に留学。2000年に母校に戻り、04年に脳神経病態学助教授、09年から現職。

参考文献

K. Nishina, W. Piao, K. Yoshida-Tanaka, Y. Sujino, T. Nishina, T. Yamamoto, K. Nitta, K. Yoshioka, H. Kuwahara, H. Yasuhara, T. Baba, F. Ono, K. Miyata, K. Miyake, P. P. Seth, A. Low, M. Yoshida, C. F. Bennett, K. Kataoka, H. Mizusawa, S. Obika, T. Yokota, DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide for highly efficient gene silencing. Nature Communications 6: 7969 (2015)

脳神経系疾患の治療・診断に光!!

血中から脳内に薬剤を届けるナノマシンを開発

循環血液中から脳神経系への薬剤輸送を妨げる血液脳関門 (BBB) は、脳神経系疾患治療において最大の障壁となっています。今回、外部刺激 (グルコース) に応答して BBB を効率的に通過し、既存の技術と比較して桁違いに高い効率で脳へ集積するナノマシンの開発に成功しました。これは、さまざまな薬剤を脳に送達するための基盤技術であり、真に有効な治療法が確立されていないアルツハイマー病などの脳神経系疾患に対する、画期的な治療薬開発へと展開されることが期待されます。



Yasutaka ANRAKU

安楽 泰孝東京大学大学院工学系研究科
バイオエンジニアリング専攻 特任助教

先進国を中心に高齢化が進行し、アルツハイマー病に代表される難治性脳神経系疾患は深刻な社会問題となっています。さらに今後も高齢者人口の増加に伴う大幅な有病率の増加が予想されています。脳神経系疾患治療を困難にしている最大の障壁が、血液脳関門 (BBB) と呼ばれる生体内バリア機構です。BBBは循環血液と脳神経系の物質輸送を制御する機能を担っており、脳の活動に必須な栄養素を選択的に取り込む反面、薬剤の脳への送達を著しく制限しています。現在、アルツハイマー病の対症療法として臨床で用いられている薬剤であっても、脳への集積量は投与量の0.1%に満たないのが現状です。そのため、薬剤がBBBを効率的に通過するための技術開発が世界中で行われています。このような背景において、血糖値の変化という簡単な刺激に応答して、既存技術と比較して著しく高い効率でBBBを通過し、さらに脳内の神経細胞へと集積する「BBB通過型ナノマシン」*1の開発に成功しました。

BBBを構築する脳血管内皮細胞には、脳のエネルギー源であるグルコースを輸送するためのグルコーストランスポーター1 (GLUT1) が他のトランスポーターと比べ、桁違いに多く存在していることから、薬剤またはそのキャリアにグルコースを結合させて脳へ送達させようという試みが世界中でなされてきましたが、十分に送達させることはできませんでした。我々は、GLUT1の脳血管内皮細胞における細胞内の局在部位が血糖値変化に伴って変わることに着目し、グルコースを外部刺激として与えるという生物学的手法を導入することにより、スムーズにBBBを通過

できる薬剤送達を実現できるのではないかと考えました。

そこで、生体への安全性が担保された高分子を構成分子とするナノマシンの表層にグルコースを適切に導入し、脳血管内皮細胞に局在するGLUT1を的確に認識する直径30 nmのナノマシンを構築しました (図1)。ナノマシンを空腹状態のマウスに静脈投与し、その30分後にグルコース溶液を投与することで、最大で投与量の約6%が脳へ集積することが確認されました。これはグルコース非結合ナノマシンと比べ、100倍以上高い集積量となります (図2)。また脳内でのナノマシンの挙動を顕微鏡で観察したところ、グルコースに応答してBBBを通過するスマートな機能を有していることを確認し (図2)、さらに脳の深部に至るまで一様に分布することを確認しました (図3)。さらに、BBBを通過したナノマシンは、脳内の神経細胞へと取り込まれることを明らかにしました (図3)。神経細胞への薬剤送達は、多くの脳神経系疾患の治療を実現するうえで大変重要です。

これまでの脳神経系疾患の治療薬の開発では、高分子医薬はBBBが通過できず、低分子薬でもBBBを効率的に通過できない場合が少なくないことから、十分な治療効果が得られず、治療薬開発の大きな制限になっていました。ナノマシンは、あらゆる薬剤のBBB通過能を著しく高め、抗体医薬や核酸医薬などのこれからの先端医療を担うバイオ医薬の薬剤を封入することを可能にして、脳神経系疾患の治療薬の開発に大きなイノベーションとして、計り知れないインパクトを学術分野、医療並びに社会にもたらすことが期待されます。

図1 グルコース結合ナノマシンの構造

生体への安全性が担保された高分子が水溶液中で自己組織化することで構築される。表層にはGLUT1を認識するためにグルコース分子を複数個搭載しており、大きさは直径30 nmほど。

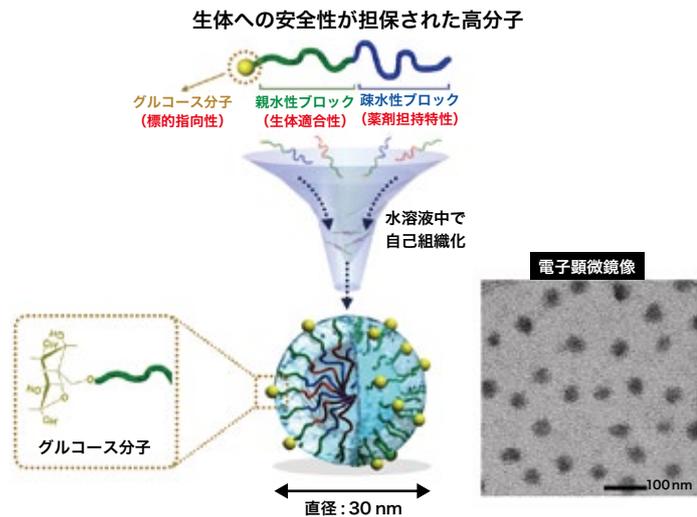


図2 外部刺激(グルコース投与)にตอบสนองして脳へ集積するナノマシン

グルコース結合ナノマシンは、外部刺激にตอบสนองしてグルコース非結合ナノマシンと比べ、100倍以上が脳へ集積することを確認した。これは、現在対症的に用いられているアルツハイマー病の治療薬と比較すると約100倍高い効率になる。また脳内におけるナノマシン(赤色)の挙動をリアルタイム観察したところ、外部刺激にตอบสนองしてBBBを通過し、脳実質中を拡散する様子を観察することに成功した。

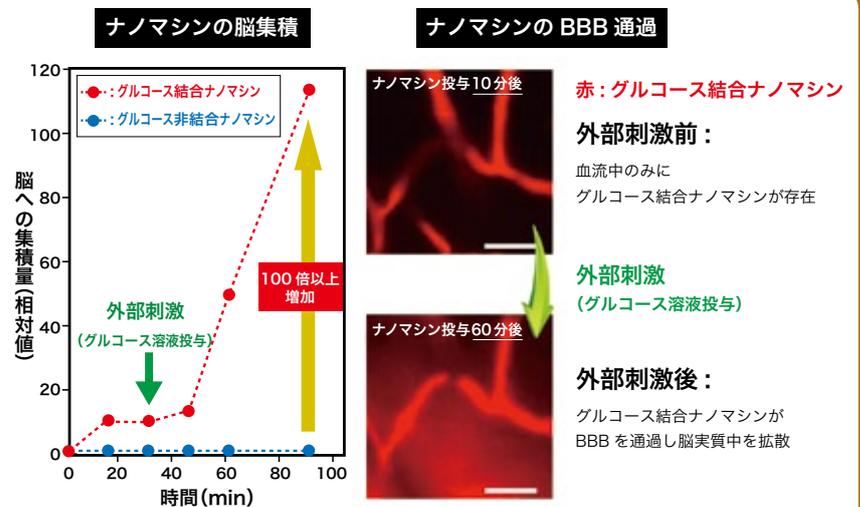
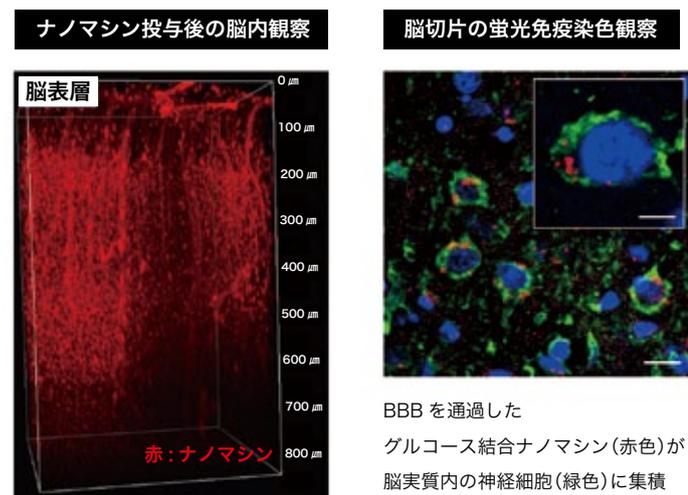


図3 グルコース結合ナノマシンの脳内での挙動

BBBを通過したグルコース結合ナノマシン(赤色)は、脳の深部に至るまで一様に分布することを確認した。また脳実質部において、特に神経細胞へと取り込まれることを明らかにした。



用語解説

*1 BBB通過型ナノマシン

BBB通過型ナノマシンは、生体への安全性が担保された合成高分子を構成分子とするナノ粒子の表層にグルコースを適切に導入し、脳血管内皮細胞に局在するグルコーストランスポーター (GLUT1) を的確に認識し、外部刺激(グルコース)にตอบสนองしてBBBを通過するというスマートな機能を有したナノマシン。このナノマシンは、生体適合性に優れた高分子材料の外殻で覆われているために、生体内で異物認識されることなく、安定に血中を循環することが可能。ナノマシンを構成する高分子の構造を変えることで、多種多様な薬剤を封入することが可能であることから、本技術はさまざまな脳神経系疾患治療へと展開可能な汎用性の高いナノマシンだと期待できる。

参考文献

Y. Anraku, H. Kuwahara, Y. Fukusato, A. Mizoguchi, T. Ishii, K. Nitta, Y. Matsumoto, K. Toh, K. Miyata, S. Uchida, K. Nishina, K. Osada, K. Itaka, N. Nishiyama, H. Mizusawa, T. Yamasoba, T. Yokota, K. Kataoka, Glycaemic control boosts glucosylated nanocarrier crossing the BBB into the brain. Nature Communications 8: 1001(2017)

従来の核酸医薬よりもはるかに高い効率で特定の遺伝子を制御するヘテロ核酸を開発

特定の遺伝子を制御して治療する核酸医薬として、アンチセンス核酸やsiRNAが知られていますが、私たちは異なる分子構造や作用機序を持つヘテロ核酸を開発しています。ヘテロ核酸は、従来の核酸医薬よりもはるかに高い効果を示し、既存のアンチセンス核酸の効果を増強できる汎用性も備えている分子技術です。有効な治療法のない難病に対して、ヘテロ核酸が画期的な治療法として使用されるようになることを夢見て、仲間とともに研究に励んでいます。



Hiroya KUWAHARA

桑原 宏哉

東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科
脳神経病態学(神経内科) 特任助教

アンチセンス核酸^{*1}やsiRNA (small interfering RNA)^{*2}をはじめとした核酸医薬は、がんや遺伝性疾患などの難治性疾患に対する革新的医薬品として、発展が期待されています。現在の分子標的治療の主流を成す抗体医薬は標的分子が細胞表面に制限されるのに対し、核酸医薬は細胞内の分子も標的とし得ることから、次世代の分子標的治療の中核を担う有力な候補として、アカデミアによる基礎研究から企業による臨床開発に至るまで広く推進されています。

核酸医薬の中で開発が最も進んでいるのはアンチセンス核酸です。1998年にエイズ患者用サイトメガロウイルス性網膜炎治療薬(ホミビルセン、眼球内投与)、2013年に家族性高コレステロール血症治療薬(ミボメルセン、皮下投与)、2016年にはデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬(エテプリルセン、静脈内投与)と脊髄性筋萎縮症治療薬(ヌシネルセン、髄腔内投与)が販売承認を受けました。このように、アンチセンス核酸の開発は熱を帯びる一方で、安定性や有効性を大きく左右する核酸の化学修飾および生体内でのデリバリーについて、さらなる改善が求められています。

我々は、12~20塩基程度のDNA鎖(主鎖)とこれに相補的なRNA鎖から成る二本鎖の人工機能核酸「ヘテロ核酸(Hetero-Duplex Oligonucleotide: HDO)」を開発しました(図1)。DNA鎖の両端に架橋型人工核酸(Locked Nucleic Acid: LNA)を配したGapmer型にすることで、二本鎖の中央部がDNA/RNAヘテロ核酸となり、この部分が細胞内のRNA分解酵素であるRNase Hによって認識され、デリバリーリガンドの結合した相補RNA鎖が切断さ

れます(図2)。その結果、単独となった主鎖のDNA鎖が標的RNA鎖に結合し、再びRNase Hが標的RNAを切断して、遺伝子抑制効果を発揮します(図2)。すなわち、RNase Hが相補RNA鎖と標的RNA鎖の切断の二役を果たすことにより、主鎖であるDNA鎖の結合親和性に影響を与えることなく相補RNA鎖にリガンドを結合することが可能となった点が特徴の分子技術です。

リガンドとしてビタミンE(α -トコフェロール)を結合させたヘテロ核酸は、アンチセンス核酸の約20倍高い効果を示します。家族性アミロイドポリニューロパチー^{*3}の疾患モデルマウスへの静脈投与にて、肝臓での標的遺伝子(トランスサイレチン)の抑制効果を検証した際には、アンチセンス核酸で約50%の抑制を示したのに対し、同じ投与量のヘテロ核酸では約99%の抑制を示しました(図3)。このような既存のアンチセンス核酸の有効性を格段に増強させる汎用性があることも、ヘテロ核酸の大きな特徴です。また、相補RNA鎖の末端のリガンドとして、脂質・抗体・ペプチド・糖鎖など薬剤送達を制御・向上させる分子を結合できることから、ヘテロ核酸はドラッグデリバリーシステムを内蔵した新規の核酸医薬と考えられます。

ヘテロ核酸の開発にあたっては、東京医科歯科大学発のベンチャー企業「レナセラピューティクス株式会社」が2015年1月に設立されました。日本初の新規の核酸医薬として、さまざまな難治性疾患に臨床応用されることが期待されます。

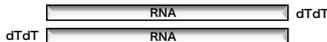
図1 ヘテロ核酸の分子構造

主な核酸医薬

1. アンチセンス核酸
⇒ 一本鎖 DNA



2. siRNA (small interfering RNA)
⇒ 二本鎖 RNA

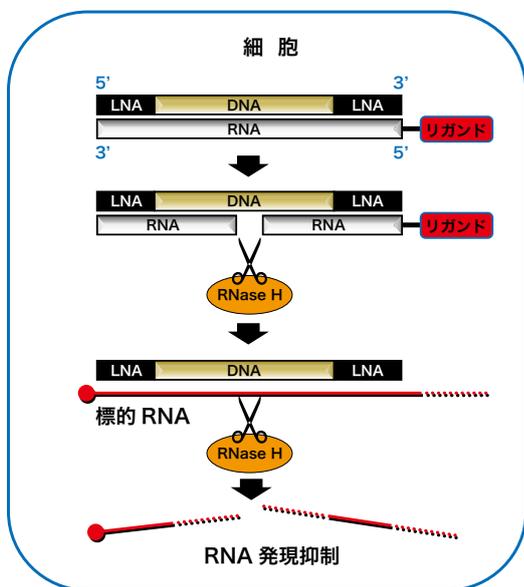


3. ヘテロ核酸 (HDO : Hetero-Duplex Oligonucleotide)
⇒ 二本鎖 DNA/RNA



ヘテロ核酸(3)は、アンチセンス核酸(1)やsiRNA(2)とは異なり、二本鎖DNA/RNAの構造を取る。

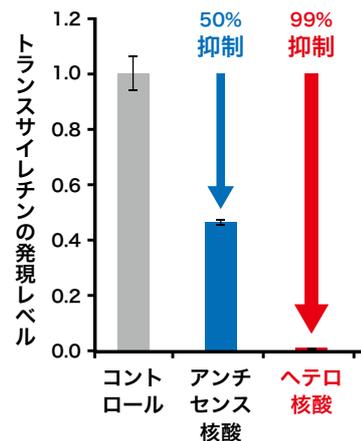
図2 ヘテロ核酸の作用機序



ヘテロ核酸は、細胞内において、RNase Hが相補RNA鎖と標的RNA鎖の切断の二役を果たすことが想定される。

図3 ヘテロ核酸の効果

家族性アミロイドポリニューロパチーの疾患モデルマウスへの静脈投与による肝臓における標的遺伝子の抑制効果



ヘテロ核酸を用いると、アンチセンス核酸の持つ標的遺伝子の抑制効果が格段に増強する。

用語解説

*1 アンチセンス核酸

特定のメッセンジャー RNA (mRNA) に相補となる配列を持つ12～30塩基長の1本鎖のDNAであり、狭義には標的遺伝子のmRNAに結合して蛋白質の翻訳を阻害する作用を有する。広義にはpre-mRNAを標的としてスプライシングを制御する作用(エクソスキッピングなど)や、マイクロRNA (miRNA)を標的として遺伝子発現を制御する作用 (antagomir) も含まれる。

*2 siRNA (small interfering RNA)

20～25程度の塩基対から成り、3'末端に2塩基が突出する二本鎖のRNA構造をとる。標的mRNAを特異的に切断することで遺伝子発現を抑制するというRNA干渉 (RNA interference : RNAi) の現象を引き起こし、強力な遺伝子発現抑制効果と標的遺伝子に対する高い特異性を有する。

*3 家族性アミロイドポリニューロパチー

線維構造をもつタンパク質であるアミロイドが、全身臓器に沈着することによって機能障害を引き起こすアミロイドーシスの中で、末梢神経や自律神経の障害を主体とする難治性疾患である。トランスサイレチン遺伝子の変異が原因となることが多い。

参考文献

K. Nishina, W. Piao, K. Yoshida-Tanaka, Y. Sujino, T. Nishina, T. Yamamoto, K. Nitta, K. Yoshioka, H. Kuwahara, H. Yasuhara, T. Baba, F. Ono, K. Miyata, K. Miyake, P.P. Seth, A. Low, M. Yoshida, C.F. Bennett, K. Kataoka, H. Mizusawa, S. Obika, T. Yokota, DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide for highly efficient gene silencing. Nature Communications 6: 7969 (2015)

iCONMで活動する 研修生フリートーク

COINSの中核機関のナノ医療イノベーションセンター(以下、iCONM)は研究機関としてのみではなく、学生が学ぶ機会も提供しています。学生に研修生としてiCONMで研究活動を通して研鑽を積んでもらうこともiCONMのミッションです。今回は、iCONMでの活動を通じて得たことや感じたこと、また、今後よりいっそう活発に活動するためにiCONMに期待する点について、研修生たちに語ってもらいました。

ファシリテーター／大澤重仁 語り手／木幡愛、中村乃理子、松井秋倫、馬嶋貴正（五十音順）



Shigehito OSAWA

大澤 重仁

川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター 研究員。
東京大学大学院工学系研究科 マテリアル工学専攻の片岡一則研究室で学位取得。片岡教授の退官に伴いポスドクとしてiCONM入所。iCONMで一番若手の研究者。分野は、高分子合成。DDSのミセルを作る研究に従事。

研究について多くの人に気軽に相談できるのがありがたい

大澤：大学から研究の場をiCONMに移してきて、大学とは何か違いを感じますか？

松井：大学よりも施設利用などのルールが厳しいのですが、一方で企業ほど厳しくはなく、自分次第で都合をつけることができます。両方の良いところを持っていると感じます。

木幡：オープンスペースが多いことに驚きました。仕切られている大学のラボとは違い、iCONMでは複数のラボが同じ空間にあり、コモンスペースも充実しているのでディスカッションが生まれやすい雰囲気だと感じました。

馬嶋：成果の共有も大学に比べて活発に行われていますし、また、自分が大きなプロジェクトの一員だと感じやすいのかなと思います。

松井：気軽にいろいろな話がしやすいですね。実験のポイントや課題を多くの人に頻繁にかつ簡単に聞けるのが利点です。

中村：大学と比べるとポスドクの人の比率も高いので、実験の相談がいつでもできるのはすごくいいですね。

大澤：そうですね。みんなが一つの広い居室にいるおかげで、例えば、僕の周りでディスカッションが始まるといろんな人が集まり、議論が広がって勉強になります。その場で間違ったことを言えないというプレッシャーはありますが、それがいい意味で緊張感のあるディスカッションにもつながると思います。

最近iCONMに研修生としてきた木幡さん

と馬嶋さんはiCONMにどんな印象を持っていますか？

木幡：やはり最初はiCONMに入るのに緊張しました。大学とは異なり、多様な人たちがいるので。それから、入退出にカードが必要でセキュリティがしっかりしているなど感じます。

馬嶋：iCONMでin vivo共焦点レーザー顕微鏡の技術を習っており、そのお陰で成果が出るようになってきました。iCONMには、今、このトークの会場となっているマグネットエリアのようなオープンな空間があって来やすいですね。私のようにいったん社会人として働いた医師が博士号を取る時は、ラボの研究を進めて論文を出して学位を取ること自体が目的になりがちです。一方でiCONMでの研究は「体内病院を実装する」という明確な目的があり、そこからバックキャストで設定した研究テーマがあるので、そこに参画することで学位取得が目的化することなく、自分のやるべきことや態度が明確になってモチベーションが上がりやすいと思っています。

大学院を出てからのキャリアがイメージしやすくなった

大澤：iCONMに常駐している中村さんと松井さんは、iCONMの第一印象と今とでは何か違いがありますか？

中村：最初はiCONMに実験機器を使いに来ただけだったので、設備が整っているなあという程度の印象でした。今は、私の研究テーマと同じような構造のナノマシンを扱っている研究グループと結果の共有や

新しい実験のデモ機の設置などで協力することで、自分の研究活動の幅が広がっていると感じています。

大澤：最初はハード面のよさが見えて、次第にソフト面のよさが際立ってきたということですね。松井さんには立ち上げ時期から実験室のセットアップ等も手伝ってもらっていましたね。

松井：来た当初はすぐに実験ができる環境だと思っていましたが、蓋を開けてみたら、そうではなかった(笑)。機器の置き場所や調整、諸々の環境を他の研究者に話を聞いて整備して、ようやく使いやすくなってきた印象です。もっと使い勝手をよくするために、これから外部から来る人たちにもコメントをしてもらいたいと思っています。

大澤：iCONMでは、研修生にも実験機器の管理などの仕事をお願いしています。責任を持って仕事をしてもらうことも教育につながると思います。では実際iCONMで活動を行う中で、何か将来のキャリア形成に役立つと感じることはありますか。

木幡：ポスドク以上のキャリアの方がほとんどで、自身の研究者としてのロールモデル探しにもよいと感じます。また女性の研究者も多く、家庭と研究とのバランスの取り方や将来のことを話せる人がたくさんいて、今後を考えていく上で参考になります。

中村：例えば、学生の立場では企業の研究職の仕事を考えるときに、自分の研究が企業の利益にどのように活かされるのが想像が付きにくいのですが、iCONMにいると、企業の人が実用化に向けて具体的にどう進めているのかといった話を聞くことができるので、社会に出たときに自分がやる



Ai KOHATA

木幡 愛

東京大学大学院工学系研究科 化学生命工学専攻相田卓三研究室修士課程1年。siRNAの表面をコーティングするポリマーの制作により標的指向性を持つDDSを研究。自分が作ったポリマーを*in vitro*、*in vivo*で評価するため、相田教授から片岡センター長を紹介してもらい、iCONMで研究を始めようとしている。



Noriko NAKAMURA

中村 乃理子

東京大学大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻カプラル オラシオ研究室修士課程2年。脳を標的としたナノマシンの機能向上をテーマとして研究。今年度から常駐の研修生としてiCONMに通い、高分子合成から*in vitro*、*in vivo*までさまざまな実験を行っている。



Akitsugu MATSUI

松井 秋倫

東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻博士課程4年。修士課程より片岡一則研究室・位高啓史グループにて核酸医薬を研究している。片岡一則研究室のiCONM移転と同時にiCONMの位高ラボに移り、iCONM常駐の研修生として研究を続けている。



Takamasa MAJIMA

馬嶋 貴正

東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学博士課程2年。卒後6年目に大学院へ。その前の5年間は内科医として働く。今は核酸医薬のDDSと血管内皮のイメージングの研究を行っている。iCONMでは、核酸医薬のDDSの研究に必要な*in vivo*共焦点レーザー顕微鏡の技術を習得しているところ。

べきビジョンを描きやすくなると思います。

松井：iCONM周辺にある国立医薬品食品衛生研究所や実験動物中央研究所等の他機関との連携、協力体制を作れば、勉学によりよい環境になってくると思います。社会におけるレギュレーションの情報を学生のうちに学び、将来の研究に生かすことができたらすごくいいですね。

大澤：研究の実用化を目指すとなると制約も出てきます。例えば、医薬品にはこの材料は使えないといった情報が頭にあると、実用化を見越した研究計画が立てられるのではないのでしょうか。

松井：馬嶋さん、医師の立場から見ると、学生やポストクも臨床試験を目指した研究を行うといったマインドを持つべきだと思いますか？

馬嶋：やはり自分の研究が今どんな流れのどこの位置にいるかという大きい視点を持って状況を把握することは必要だと考えますね。

木幡：私も化学合成をしていたときは目先の実験に注力していて、臨床で使えるかを本気で考えたことがありませんでした。でもこちらで片岡センター長と討論して、臨床まで進めるものを作ろうと考え方が変わりました。分野によるギャップは大きいとも感じましたね。

中村：私も学部生のときは卒論を書いて卒業することが研究の目的になっていて、自分の研究がどう役に立つかと聞かれたとき、答えはしましたが、実感はなかった。ここでは実用化に近い研究の話も聞けるので、自分の行っている研究が今どの位置にいるかがよくわかります。

大澤：iCONMはCOINSの中核機関であり、多くの大学・研究機関や企業との連携ができるので、みなさんも各方面からの情報収集やネットワーキングを進め、将来に必要なマインドや知識を蓄えてもらえればと思います。

企業や大学が入り混じっているところで学生も活動できる

大澤：最後に、みなさんからiCONMに求めることはありますか。

松井：家賃補助ですかね(笑)。小島新田駅から徒歩15分。がんばって通っていますが。

大澤：確かに。通常、大学はアクセスの良いところに立地していますからね。これからiCONM周辺の公共交通手段も整ってきますから、今より交通の便がよくなると思います。

中村：私はiCONMでの活動が長いので、iCONMにどんな装置があり、何ができる

のかをだいたいわかっていますが、外部の人はそういう情報を知りません。こういった情報をもっとオープンになると学生が能動的にiCONMに来やすくなります。

木幡：私もまずiCONMの存在自体をよく知らなかった。片岡センター長のことを調べてiCONMを知ったのですが、川崎市やCOIプログラムとの関係性や詳しい成り立ちなどはよくわからなかったですね。

松井：iCONMの存在感をもっと出さないと、学生にとっては企業や大学が入り混じっているところで活動するという発想もなかなか出てこないと思います。

大澤：なるほど。知名度がまだまだで、物理的な距離だけでなく心理的な行きやすさも課題ということですね。研究や勉学の場として活用してもらうには、研究の概念やゴールなどに加えて、具体的にどんな実験ができるのかといった情報をホームページなどにわかりやすく発信することが必要ですね。ありがとうございました。



第8回全体会議

平成29年6月2日(金)、川崎生命科学・環境研究センター(LiSE)大会議室にて第8回全体会議を行いました。本会議は、全参画機関参加のもとで半期毎に開催しています。

COINSは第2フェーズ(平成28～30年度)の2年目に入り、新たに東京理科大学、アキュルナ株式会社および株式会社ブレizon・セラピューティクスが加わり、研究開発と社会実装を加速する体制が整ってきました。

その中で今回は、COINSのビジョン「体内病院」の実現に向けた選択と集中をテーマに、既存技術との差別化・優位性の視点で全ての取組みを見直し、改めて戦略的に考えるきっかけにすることを目的にしました。そこで、各研究テーマのリーダーと参画機関毎で研究の進捗について報告を行った後、発表者によるパネルディスカッションを行いました。

パネルでは「体内病院実現に向けた研究開発の今後の展開」や「成果をどう社会実装に繋げるか」をテーマに議論が交わさ



活発なパネルディスカッション



エルゼビア・ジャパン株式会社の柿田佳子氏による講演。

れ、今後の指針や克服すべき課題等を掘り下げました。

またCOINSが導入している研究者情報発信ツール「Pure」システムの更なる活用促進のため、エルゼビア・ジャパン株式会社 リサーチマネジメント 柿田佳子日本統括マネージャーに改めて「Pure」について講演していただき、ツール利用の有効性を再確認しました。

ポスターセッションでは、35件のポスターについて活発な情報交換が行われ、最後に、COINSアドバイザーの順天堂大学大学院の入村達郎特任教授と旭化成株式会社の浅野敏雄常任相談役から「全く新しい視点やアプローチを発想してプロジェクトに活かすため、特に若手研究者は日常の課題に対してアンテナを高めてほしい」「イノベーションには長い時間がかかると腹を括り、企業・アカデミアの連携を深めながらもそれぞれの役割をしっかりと果たすことが大切」といった貴重なコメントをいただきました。

今回初めての試みとして、参画機関の実験動物中央研究所の協力のもと、希望者による同研究所の見学ツアーを行いました。見学者は、普段見られないマーマセット等の貴重な実験動物や実験機器を見ながら研究の次のステップを思案しているようでした。

体内病院の実現に向けて更に結束を強め加速していく雰囲気を醸成できた大変有意義な全体会議となりました。



実験動物中央研究所を見学



入村達郎
順天堂大学大学院
特任教授



浅野敏雄
旭化成株式会社
常任相談役

トピックス 2016年12月～2017年6月

- 2016年12月14日：【活動】ニュースレター「NanoSky vol.2」を発行。
- 12月15日：【活動】第3回COINS国際シンポジウムを川崎市産業振興会館で開催。
- 12月24日：【報道】日経サイエンス 2017年2月号に、東京工業大学科学技術創成研究院 化学生命科学研究所 西山伸宏教授(COINSサブテーマ5リーダー)の記事が掲載される。表題は「薬物を高機能ナノマシンに搭載して確実に送り届ける」。
- 2017年1月13日：【報道】文化情報誌「マイウェイ」創刊100号記念号(発行元 公益財団法人はまぎん産業文化振興財団)に、COINSの中核機関であるナノ医療イノベーションセンター(以下、iCONM)の紹介とiCONM片岡一則センター長(COINS研究リーダー)のインタビューが掲載される。表題は「がんを狙い撃つ 副作用なく、実用化目前」。
- 1月16日：【報道】Macromolecular Bioscience誌 (Volume 17, Issue 1, 2017)に、片岡一則COINS研究リーダーの65歳記念特集号が掲載される。表題は「Special Issue: Dedicated to Kazunori Kataoka」。

on the Occasion of his 65th Birthday]。

- 1月17日：【活動】iCONMにて、COINSセミナー #23を開催。
講演者：Prof. Ulrich S. Schubert (Laboratory of Organic and Macromolecular Chemistry, Jena Center for Soft Matter, Friedrich Schiller University Jena)
演題：“Engineering pharmaceutical polymers and nanoparticle libraries”
- 1月19日：【活動】iCONMにて、COINSセミナー #24を開催。
講演者：Prof. Mark E. Davis (Chemical Engineering, California Institute of Technology)
演題：“Nanoparticle Therapeutics: From Concept to Clinic”
- 1月26日：【活動】COINS第7回全体会議を開催。
- 1月31日：【報道】東京エレクトロンwebマガジン「テレスコープマガジン」No.13に、東京大学大学院工学系研究科 マテリアル工学専攻 一木隆範教授 (COINSサブテーマ4リーダー) のインタビュー記事が掲載される。表題は「大病院の精密検査機能をダウンサイジングして、日常生活の中で病気の芽をいち早く発見」。
- 2月8日：【任命】米国工学アカデミー (National Academy of Engineering: NAE) の外国人会員に、片岡一則COINS研究リーダーが選出される。選出理由は「超分子ナノ構造体の創製とその薬物・遺伝子デリバリーへの応用に関する先駆的研究」の顕著な業績による。



- 2月15日：【活動】国立研究開発法人科学技術振興機構 (以下、JST) と公益社団法人科学技術国際交流センターの招聘により、ASEANの若手行政官がiCONM訪問。
- 2月22日：【報道】10MTVオピニオンで、片岡一則COINS研究リーダーの取材動画が配信される。配信は2/22(水)から1週間おきに計5回。
- 2月27日~28日：【活動】iCONM主催の国際シンポジウム「11th Annual Symposium on Nanobiotechnology 2017」を開催。
- 3月10日：【受賞】東京大学大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻 (D3) 末吉大輝氏が、東京大学大学院工学系研究科より工学系研究科長賞を受賞。
- 3月13日：【報道】日本経済新聞電子版および日本経済新聞朝刊11頁に、東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 先端工学外科学分野 村垣善浩教授 (COINSサブテーマ5) の研究に関する記事が掲載される。表題は「臓器がん新治療法を開発 東京女子医大など、微粒子と超音波で」。
- 3月20日：【活動】ニュースレター「NanoSky vol.3」を発行。
- 3月28日：【報道】TBSの番組「予約殺到！ スゴ腕の専門外来 S P!!」に、片岡一則COINS研究リーダーが出演。
- 3月29日：【報道】日本読売新聞電子版および日本読売新聞朝刊10頁に、上記の東京女子医科大学 村垣善浩教授の研究に関する記事が掲載される。表題は「抗がん剤×超音波 臨床研究」。

- 4月7日：【報道】日本経済新聞電子版および日本経済新聞31面に、国立がん研究センター 分子細胞治療研究分野 落谷孝広主任分野長 (COINSサブテーマ4) の記事が掲載される。表題は「がん再発の「犯人」を探せ」。
- 4月12日：【受賞】東京大学大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻 安楽泰孝特任助教 (COINS サブテーマ2リーダー) が、平成29年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞を受賞。
- 4月14日：【受賞】第34回H. C. Brown教授記念講演会 (米国Purdue大学) の講演者に、片岡一則COINS研究リーダーが選出される。
- 4月21日：【活動】iCONMにて、COINS Seminar #25を開催。
講演者：田中 佑治氏 (理化学研究所 研究員)
演題：眼疾患に対するエンジニアリングの試み
- 5月17日：【報道】日刊工業新聞電子版および日刊工業新聞29面に、量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 分子イメージング診断治療研究部 (以下、量子機構・放医研) 村山周平研究員 (COINSサブテーマ5) の記事が掲載。表題は「拓く研究者」。
- 5月17日：【報道】日本経済新聞電子版および日本経済新聞朝刊3面と16面に、上記の国立がん研究センター 落谷孝広主任分野長の記事が掲載。表題は「がん治療解体新書(3) 細胞のゴミ袋、実は凶凶」。
- 5月26日：【受賞】第12回日本分子イメージング学会の優秀発表賞に、量子機構・放医研の佐藤千佳研究員、青木伊知男研究員他 (COINSサブテーマ5) が選出される。
- 5月28日：【報道】読売新聞34面に、COINSの研究に関する記事と、片岡COINS研究リーダー、国立がん研究センター 先端医療開発センター 新薬開発分野 松村保広分野長 (COINSサブテーマ1) 及び上記の西山伸宏教授のインタビューが掲載。表題は「がん細胞に薬を直送」。
- 5月29日：【報道】神奈川新聞1面と神奈川新聞webに、iCONMが立地する川崎市の殿町国際戦略拠点キングスカイフロントの開発計画に関する記事が掲載される。表題は「生命科学拠点 新段階へ ~川崎・殿町年度内に街“完成”」
- 5月31日：【受賞】第66回高分子学会年次大会のポスター優秀賞に、東京工業大学大学院 生命理工学研究科 (D1) 畔柳泰太郎 (COINSサブテーマ5)、東京大学大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻 (M2) 中村直人氏と吉永直人氏 (COINSサブテーマ1) が選出される。
- 6月1日：【受賞】平成29年度の日本核酸医薬学会奨励賞に、東京大学大学院工学系研究科 マテリアル工学専攻 宮田完二郎准教授 (COINSサブテーマ1リーダー) が選出される。
- 6月2日：【活動】COINS第8回全体会議を開催 (本誌p. 14)。
- 6月14日：【活動】文部科学省 科学技術・学術政策局 伊藤洋一局長他7名がCOINS拠点訪問としてiCONMを視察。
- 6月26日：【報道】ドイツ化学会発行 (6月26日号) のAngewandte Chemie International Edition誌に、片岡一則COINS研究リーダーの米国工学アカデミー外国人会員選出に関する記事が掲載される。表題は「News: New Members and Foreign Members of the National Academy of Engineering」
- 6月26日：【活動】情報配信を開始。COINSやiCONMに関連するイベント開催の案内等を随時メールで発信。登録はCOINS又はiCONMのホームページから。
- 6月29日：【受賞】第70回日本酸化ストレス学会学術集会の優秀ポスター発表賞に、東京大学大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻 (M2) 中村直人氏 (COINSサブテーマ1) が選出される。

編集後記

COINSが目指す「体内病院」は、心身に負担なく健康を維持できる未来医療のビジョンです。その実現には、体内を24時間駆け巡り自律的に検出・診断・治療する「スマートナノマシン」の創出が鍵となります。本誌のサブテーマ2では主にナノマシンが体内を駆け巡るための技術開発を行っています。

私たちの身体には、外敵や異物から身を守り恒常性を維持するためのさまざまなバリア機構があります。これらの生体バリアの中で最も物質を通過し難いのが脳の血液脳関門(BBB)です。そこでサブテーマ2では「BBBを越えて脳に薬を届ける」をミッションに、脳神経系疾患に有効な治療法を開発するとともに、ベンチャーを設立し社会実装に向けて動き出しています。詳細は、鼎談(p.2)と研究トピックス1(p.8)をご覧ください。

またサブテーマ2では、新規核酸医薬「二本鎖ヘテロ核酸」の研究開発も進んでいます。二本鎖ヘテロ核酸は、従来のアンチセンス核酸やsiRNAよりも高い治療効果を持つことから、ナノマシンに搭載して脳神経系疾患の治療に応用されることが期待されます。詳細は、研究者インタビュー(p.6)と研究トピックス2(p.10)をご覧ください。

革新的な創薬には、数十年の長い時間がかかると言われており、未来を担う人材を“どこで”“どのように”育てるかが課題です。iCONM座談会(p.12)では、COINSの中核機関「ナノ医療イノベーションセンター(iCONM)」で研究する未来の研究者たちに、iCONMでの活動や人材育成についてざっくばらんに語っていただきました。明るく前向きな若手の姿をご覧いただけるとと思います。

米国工学アカデミーの外国人会員に片岡一則COINS研究リーダーが任命されました。会員に選ばれることは工学関連では最高の栄誉であり、生涯にわたる業績が評価された結果であるようです。おめでとうございます！またiCONMでは、カリフォルニア工科大学のMark E. Davis教授などの著名な研究者を講師に迎えたCOINSセミナーを開催しています(トピックス、p.14)。開催案内はCOINSホームページのInformationまたは情報配信にご登録ください。

次号は、サブテーマ5のがんの日帰り治療を目指す医療・機器融合デバイスの開発をテーマに2018年3月の発行を目指しています。ご期待ください。

最後になりましたが、お忙しい中、快く本誌の制作にご尽力いただきました皆様に、この場を借りて厚く御礼を申し上げます。

(編集長 杉本貴志)