



iCONM ニュースレター  
2022年度 春号

2022.5.10. 発行

Photo: 殿町第三公園

# 目次

ご挨拶	.....	p. 3
ハイライトニュース	.....	p. 4
発表論文 (2022年1月～3月)	.....	p. 8
開催イベント (2022年1月～3月)	.....	p.14
第1回学術セミナーのご案内	.....	p.15
イベント予告	.....	p.16
編集後記	.....	p.17

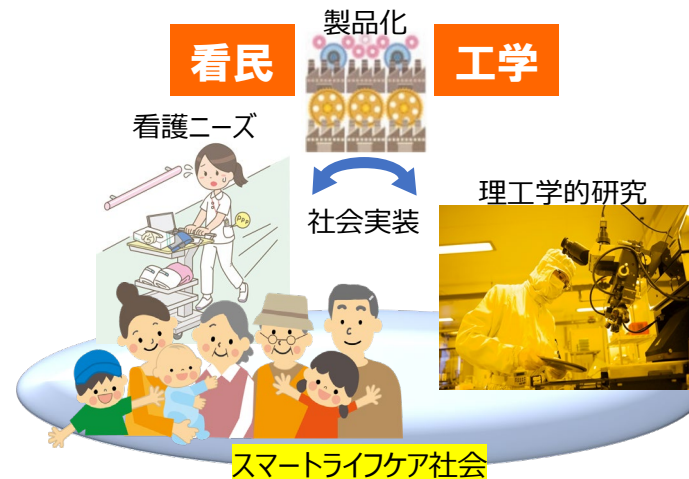
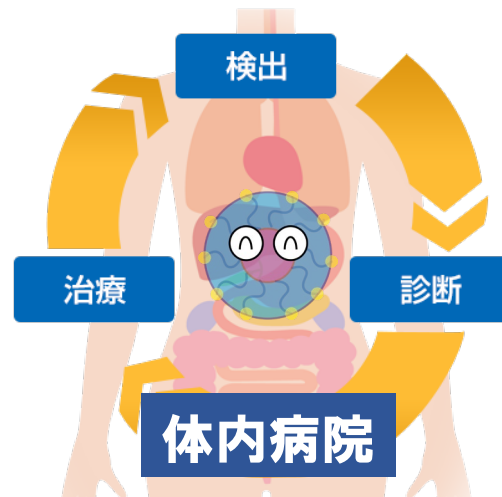
# ご挨拶

## 前略

平素は、当研究センターの運営ならびに活動に対して多大なご支援を賜りまして、厚く御礼申し上げます。

文部科学省の「革新的イノベーション創出プログラム (COI Stream)」が3月末に終了し、iCONMもこの4月より新体制で運営することとなりました。私たちが、COI 川崎拠点“COINS”で目指した「スマートライフケア社会」は、これからも追いつけていきます。体内で異常を検知すると、診断、治療まで行う「体内病院」も2045年の実現を目指します。スマートナノマシンを用いたナノDDS技術はバリエーションを拡げ、適用範囲を更に拡げるとともに、川崎市看護協会ならびに市立看護大学との協働で「看民工学」を新たな研究領域として拡充する予定です。これまで培った iCONM の成果が、看護領域の支援に結びつけばと思っています。

引き続きのご支援とご鞭撻を何卒よろしくお願い申し上げます。



草々

川崎市産業振興財団  
ナノ医療イノベーションセンター  
センター長（工学博士）  
東京大学 名誉教授

片岡一則

# ハイライトニュース

- ① iCONMの新体制について
- ② 多摩川スカイブリッジ開通。
- ③ 川崎市看護協会の会長ならびに理事が来所。



2階～4階の各フロア中央部にあるコミュニケーションエリア



酸性・塩素系薬品対応フードも備えた合成実験室。

# iCONMの新体制

[https://iconm.kawasaki-net.ne.jp/about\\_organization\\_chart.html](https://iconm.kawasaki-net.ne.jp/about_organization_chart.html)

2013年に採択された文部科学省COIプログラムが本年3月31日付で満了を迎えたことから組織改編を行い、2022年4月1日付で以下の新しい体制となりました。



## センター長 / Center Director

### 片岡一則（工学博士）

東京大学名誉教授。  
東京大学卒。同学大学院の工学系  
および医学系研究科の教授を長年務  
める。2017年～5年連続で高被引  
用論文研究者として認定されている。



## 副センター長 / Vice Director

### 永井浩二（農学博士）

名古屋大学卒。製薬企業の研究  
部門でキャリアを積み、研究所長も  
務める。2019年5月より、iCONM  
に勤務。研究推進チーフコーディネーターとして従事。

## 研究チーム

医学と工学が融合して難治がんやアルツハイマー病等に対する革新的な高分子ナノミセルによる薬物送達技術（ナノDDS）の研究開発と成果の実用化に取り組んでいます。

## イノベーション推進チーム

研究推進、プロジェクト企画、知財、コミュニケーションの機能を持ち、研究成果の社会実装を支援するとともに、組織のダイバーシティ管理やパブリックアクセプタンスの醸成に努めます。

## iCONM管理部

経理、労務、購買、施設、設備に関する業務を担います。また、利益相反や研究倫理についても管理し、従事者の健康と安全を守り、正しく施設が運用されるよう見守ります。

## 多摩川スカイブリッジ開通。

3/12 iCONMがある殿町キングスカイフロントと羽田を結ぶ「多摩川スカイブリッジ」が開通しました。それに伴い、京急大師線「大師橋」駅と京急羽田線「天空橋」を往復するバス路線も新設。iCONM最寄りの「キングスカイフロント西」バス停から羽田空港第3ターミナルまで5分で行き来できるようになりました。自転車や徒歩でも渡ることができ、橋の上からの眺望も素晴らしいです。



朝の多摩川スカイブリッジ。川崎市側から羽田空港を臨む。



橋の上から見る iCONMと大師橋。遠方に川崎中心部ビル群。

## 川崎市看護協会 堀田会長・千島理事 来所

4/12 川崎市看護協会の堀田彰恵会長と千島美奈子理事（川崎市立川崎病院副院長・看護部長）が来所し、片岡一則センター長（東京大学名誉教授）・一木隆範主幹研究員（東京大学大学院工学系研究科教授）と看民工学について意見交換を行いました。医療現場でいつも当たり前のように行われている看護手技ひとつひとつに様々な苦労があるということを知るにつれ、これまでほとんどイノベーションが起きてこなかった看護の世界が浮かび上がってきました。高齢者の増加に伴い、益々看護ニーズが高まるものの、若手看護師の離職が課題とのことで、看護リソースの支援に科学技術がどんな貢献ができるかという話で盛り上がりました。（詳細は、産業情報かわさき6月号に掲載予定）



開通したばかりの多摩川スカイブリッジを背景に、熱い議論が続く。



超極細の注射針について説明を受ける堀田会長と千島理事。

# 発表論文（2022年1月～3月に公開）

- ①【総説】ナノミセルを用いてニューロン（脳脊髄神経細胞）を選択的に標的とする治療戦略課題と期待。
- ②【総説】脳腫瘍の治療を目的としたナノミセル製剤。
- ③【論文】効果的なポリ(L-オルニチン)を用いた mRNA の保護は、電荷変換ポリマー(CCP)を組み合わせることでエンドソームからの離脱機能との相乗効果を生む。
- ④【論文】陰イオン交換法による核酸輸送担体としての機能性エクソソームおよびその他細胞外小胞の分別。
- ⑤【総説】シスプラチンを基本とした抗がん剤治療における腫瘍組織選択性ナノミセル製剤。



## ナノミセルを用いてニューロン（脳脊髄神経細胞）を選択的に標的とする治療戦略：課題と期待

原題：Selective targeting of neurons using nanomedicine-based strategies: open questions and new opportunities

雑誌名：Nanomedicine

著者：Rosalia R.-Rodriguez and Sabina Quader

URL：<http://doi.org/10.2217/nnm-2021-0486>

【要旨】 中枢神経に関連する疾患には、神経変性疾患（アルツハイマー型認知症やパーキンソン病など）や代謝性疾患（耐糖能異常や肥満など）が含まれ、数多くの疾病の治療ターゲットとなりうるが治療の選択肢は限られている。その理由として、特定のニューロンをターゲットにする必要があること、脳への薬物送達に限られていること、それが故に末梢組織への副作用が強いことが挙げられる。これらの課題を解決する手段としてナノミセルを利用する方法がある。しかし、中枢に到達する技術進歩があるにも関わらず、ニューロンをターゲットとして設計されたナノミセル製剤はわずかであり、これまで、アルツハイマー型認知症、パーキンソン病、てんかん、筋委縮性側索硬化症の治療を目的としたナノミセル製剤が報告されている。筆者らは、視床下部のニューロンが脂質代謝に関わっていることから、肥満とそれに関連する疾患の治療にナノミセル製剤を利用することを研究している。特定のリガンドをターゲットとしたナノミセル製剤を合成することで、脳内の必要な場所に薬剤やmRNAを送達し、中枢からの指令の制御に基づく治療法に繋げようとする研究について本総説では紹介されている。



## 脳腫瘍の治療を目的としたナノミセル製剤

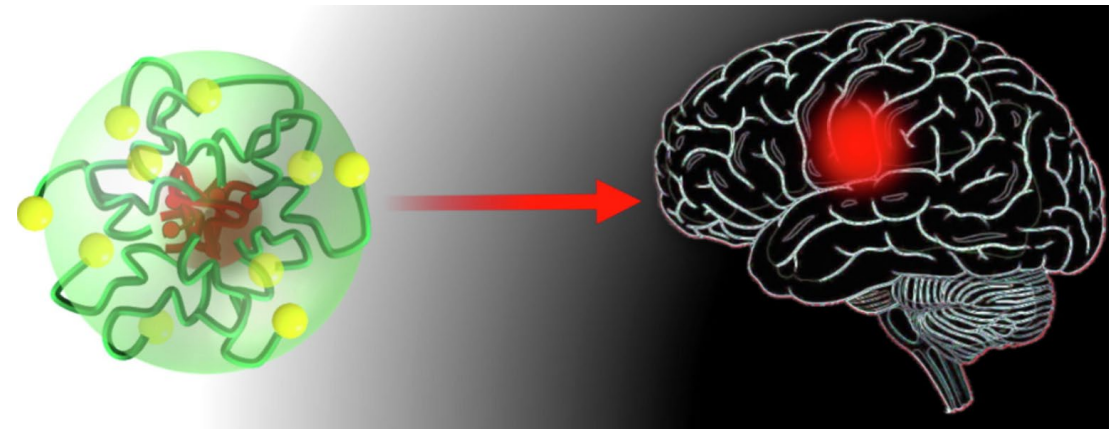
原題 : Nanomedicine for Brain Cancer

雑誌名 : Advanced Drug Delivery Review

著者 : Sabina Quader, Kazunori Kataoka and Horacio Cabral

URL : <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114115>

【要旨】 脳腫瘍は有効な治療法が無く、生存率は過去30年間ほとんど変わっていない予後の悪い腫瘍の一つである。脳腫瘍を治療する難しさの一つとして、血液脳（腫瘍）関門（BBB/BBTB）を突破して、治療濃度に達する薬剤を腫瘍部位に送達させることがあげられる。ナノミセル製剤は、薬物動態および薬力学の制御による薬物のバイオアベイラビリティの向上、BBB/BBTB突破機能、腫瘍部位での優れた分布、腫瘍特異的な薬物活性化プロファイルなど、その独自の特徴を生かして、これらの困難に取り組むための注目すべき見通しを示し始めている。この総説では、ナノミセルの脳腫瘍ターゲティングアプローチについてまとめ、その適用性と応用の可能性をさまざまな観点から示す。そのために、脳腫瘍とその治療法、BBBとBBTBの発生、およびそれらがナノミセルのターゲティングに果たす役割、さらに優れた治療効果を促進するためのナノミセルの可能性について、一般的な知見を示す。その上で、この生命を脅かす疾患の治療におけるナノミセル製剤の臨床応用の可能性を高めるため、ナノミセル製剤とその臨床試験に関する主要課題について論じている。



## 効果的なポリ(L-オルニチン)を用いた mRNA の保護は、電荷変換ポリマー(CCP)を組み合わせること とエンドソームからの離脱機能との相乗効果を生む

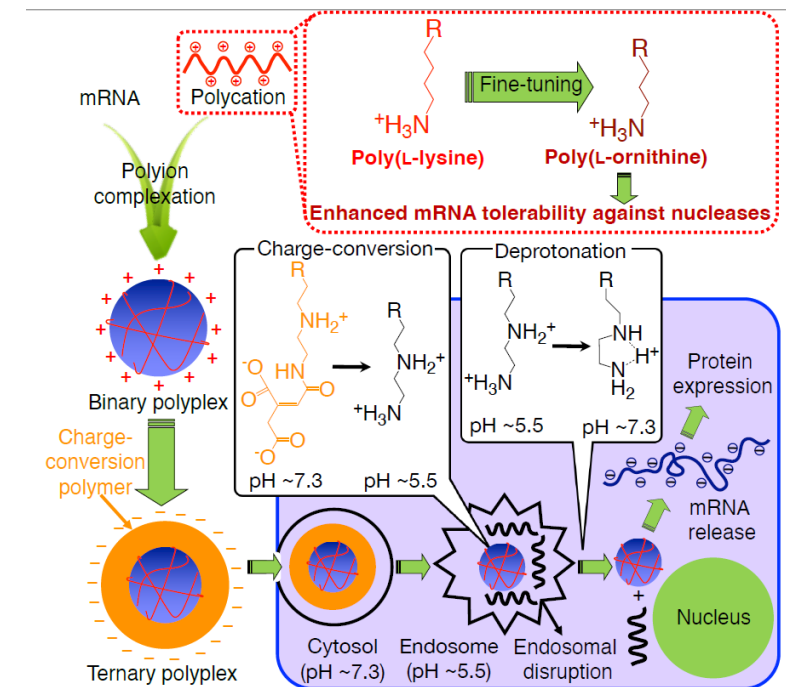
原題 : Effective mRNA Protection by Poly(L-ornithine) Synergizes with Endosomal Escape Functionality of a Charge-Conversion Polymer toward Maximizing mRNA Introduction Efficiency

雑誌名 : Macromolecular Rapid Communications

著者 : Anjaneyulu Dirisala, Satoshi Uchida, Junjie Li, Joachim F. R. Van Guyse, Kotaro Hayashi, Sai V. C. Vummaleti, Sarandeep Kaur, Yuki Mochida, Shigeto Fukushima, and Kazunori Kataoka

URL : <https://doi.org/10.1002/marc.202100754>

【要旨】 mRNAを効率的に送達するためには、mRNAが体内で分解しないよう保護することと、細胞内へ移送後に遊離することの2つの大きな機能が送達担体には必要である。ここでは、化学構造を微調整し、mRNAの担体からの離脱を容易にすることで、この2つの機能を1つのポリマー複合体（ポリプレックス）に統合した。mRNAと担体を繋ぐスペーサーの長さが送達効果に与える影響を、4つのメチレン鎖が連なったスペーサーであるポリ(L-リジン)（PLL）と3つのメチレン鎖が連なったスペーサーであるポリ(L-オルニチン)（PLO）の比較により評価した。mRNAの安定性は、1つのメチレン基の違いに大きく影響され、PLO/mRNAポリプレックスはPLL/mRNAポリプレックスに比べて高い安定性を示すことがわかった。担体からのmRNA離脱機能を持たせるために、PLO/mRNAポリプレックスを電荷変換ポリマー（CCP: Charge Conversion Polymer）で包み、細胞外のpHでは負に帯電し、エンドソームの酸性pHでは正に転じてエンドソーム膜を崩壊させるようにした。CCPを用いると、元のPLO/mRNAポリプレックスと比較して、タンパク質発現効率を約80倍に向上させた。



## 陰イオン交換法による核酸輸送担体としての機能性エクソソームおよびその他細胞外小胞の分別

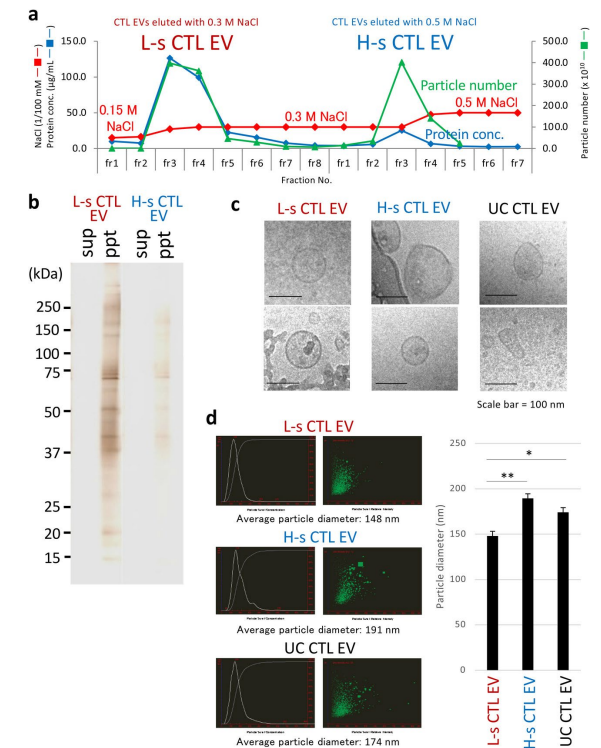
原題 : Distinguishing functional exosomes and other extracellular vesicles as a nucleic acid cargo by the anion-exchange method

雑誌名 : Journal of Extracellular Vesicles

著者 : Naohiro Seo, Junko Nakamura, Tsuguhiro Kaneda, Hiroaki Tatenno, Asako Shimoda, Takanori Ichiki, Koichi Furukawa, Jun Hirabayashi, Kazunari Akiyoshi and Hiroshi Shiku

URL : <https://doi.org/10.1002/jev2.12205>

【要旨】細胞外小胞 (EV) の信頼できる生理活性や創薬を研究する上で、新たな大規模精製プロトコルの開発が求められている。この課題を解決するために、ここでは、陰イオン交換法を用いた高性能エクソソーム (EXO) の効果的な調製法を報告する。220nmカットオフフィルターを通して培養上清 4 L から得た細胞傷害性Tリンパ球 (CTL) EVが、低濃度 (0.15M-0.3M) および高濃度 (0.3M-0.5M) の塩化ナトリウム水溶液を用いた陰イオン交換クロマトグラフィーにより、99.97%以上の脱蛋白率で2分画 (それぞれ  $2 \times 10^{12}$  と  $1.5 \times 10^{12}$  程度の粒子径) に分別できた。前者の分画 (L-s CTL EV) には、後期エンドソーム関連タンパク質や rab ファミリー、インテグリンファミリーなどのEXOタンパク質や機能性マイクロRNA (miRNA) が豊富に含まれ、原発巣の間葉系細胞集団を枯渇させることで腫瘍の転移を防ぐ生物活性を有する。一方、後者 (H-s CTL EV) はDNA、コアヒストン・リボソームタンパク質、核酸塩基としてグアニン (G) とシトシン (C) が多い機能未知のmiRNAを含むマイクロ小胞 (MV) 様粒子であり、マンノース受容体を有するクッパー細胞によって容易に貪食される。このように、陰イオン交換法は、重要な核酸輸送担体としての生理活性EXOやMV様EVを高純度で大量に分離するのに適していることが分かった。



## シスプラチンを基本とした抗がん剤治療における腫瘍組織選択性ナノミセル製剤

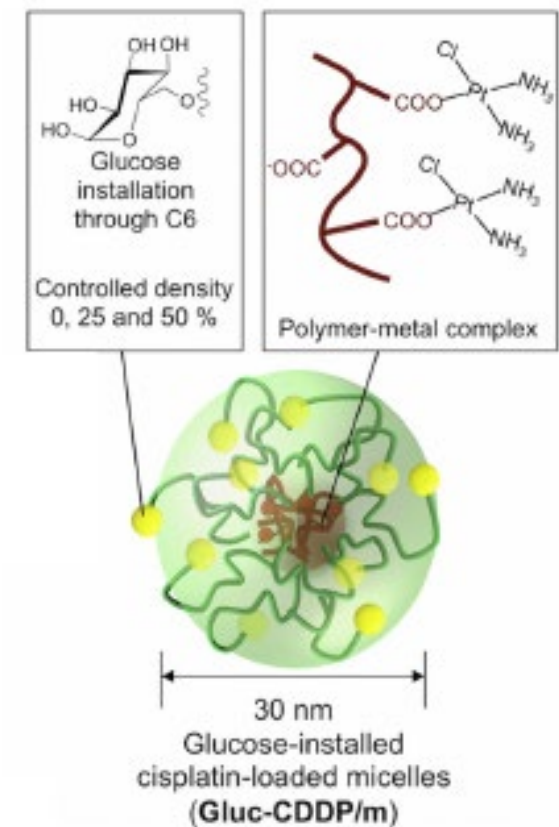
原題：Targeted nanomedicine in cisplatin-based cancer therapeutics

雑誌名：Journal of Controlled Release

著者：Yu Han, Panyue Wen, Junjie Li and Kazunori Kataoka

URL：<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.03.049>

【要旨】 1978年に認可されて以来、シスプラチンは世界で最も成功した化学療法剤の一つであることが実証されている。しかし、シスプラチンが直面する2つの深刻な課題である耐性と毒性は、臨床応用のボトルネックになっている。腫瘍組織に選択的に届くナノミセル製剤は、正常組織への毒性を最小限に抑えながら、シスプラチンの有効性を最大化するための薬剤送達に大きな可能性を示している。本稿では、シスプラチンの耐性と毒性を管理するための腫瘍組織選択性ナノミセル製剤の最近の進歩と課題を、基礎と臨床の両側面から調査した。特に、シスプラチン感受性を打ち消す3つの主要なメカニズム（細胞内蓄積の減少、シスプラチン不活性化の増加、DNA修復・損傷乗り越え合成の促進）に焦点を当て、それに対応して、シスプラチンの細胞内濃度の向上や併用療法を実施することによってシスプラチン感受性を高めるいくつかの代表的アプローチに焦点を当てた。さらに、シスプラチン送達システムの今後の進歩の要件として、(i)腫瘍集積性を圧倒的に向上させるのではなく、ナノバイオ相互作用と集積後の生物学的効果の理解、(ii)刺激応答性または能動標的型ナノミセルの開発、(iii)併用療法の最適化、(iv)腫瘍微細環境と免疫療法を標的とした新規併用に焦点を当てた。我々は、シスプラチンのナノミセル製剤が継続的に進歩し、がん治療に革命をもたらす可能性があるかと想定している。





# 第1回 iCONM 学術セミナーのご案内

## 「コロナワクチン接種の課題」

日時： 2022年6月3日 午後3時半

講師： 坂元 昇 先生（医学博士）

所属： 川崎市立看護大学（学長）

川崎市健康福祉局（医務監）



事前申し込み用QR



参加申込： <https://iconm.kawasaki-net.ne.jp/form/academic-seminar1/>

### 坂元 昇先生・ご略歴

1978年横浜市立大学医学部卒業。大阪大学大学院医学研究科博士課程修了後、同大学解剖学教室助手。仏政府給費留学生としてリヨンの神経病院及びリヨン大学病理学教室にて研修、帰国後は山口大学医学部解剖学の助教授、ニューヨーク大学医学部病理学教室主任研究員を経て、ファイザー社臨床開発統括部長に就任。その後、1995年に川崎市に入庁し、厚生省からロンドン大学公衆衛生大学院に派遣留学や川崎市内の保健所長等を経て、2006年からは、同市健康福祉局医務監となる。なお2004年からは市立川崎病院の精神科兼務。2016年に川崎市立看護短期大学の教授就任、翌年学長に就任し、本年、市立看護大学の開学により、同学の初代学長となる。2013年から厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会委員等に就任。

# イベント予告

## ① 第2回 iCONM 学術セミナー

日時： 2022年6月24日 午後2時（オンライン）

講師： 上野 真吾 iCONM 副主幹研究員

演題： オンチップ分子進化で実現するタンパク質100万種の  
個別機能評価型Ultra-HTS

（詳細は、5月中にご案内予定）



## ② 第4回 iCONM 市民公開講座 「先輩の経験談に学ぶあなたの未来デザイン」

日時： 2022年7月30日 午後1時（オンライン）

概要： 様々な職種の人たち（研究者、医師、看護師、獣医師、  
科学コミュニケーター、知財マネージャー、広報マネージャー）との  
トークイベントを通して、自身の将来について考える機会を設ける。  
中学生・高校生が対象（ご家族も傍聴頂けます）。

（詳細は、6月中にご案内予定）





# 編集後記

この度、iCONM ニュースレター 2022年版春号を配信させて頂きました。四半期ごとの出来事や学術成果を記した本ニュースレターを皆様にご覧いただくことで、少しでも私たちの取組をご理解いただければ幸甚に存じ上げます。

本号では、iCONMの新体制のお知らせに続き、5報の学術論文を紹介させて頂きました。うち3報は総説ですので、原著をご覧頂けると、その研究領域の最新的话题を網羅することができます。

主に市民を対象とした市民公開講座や、業界・アカデミアの研究者を対象とした学術セミナーは、今年度も継続的に実施する予定です。

引き続きのご支援とご鞭撻を何卒よろしくお願い申し上げます。

川崎市産業振興財団  
ナノ医療イノベーションセンター  
イノベーション推進チーム  
iconm-pr@kawasaki-net.ne.jp

Photo: 多摩川スカイブリッジ (3/12開通)



FOLLOW US!

