

二国間交流事業 共同研究報告書

令和5年4月27日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]
岡山大学・学術研究院環境生命自然科学学域(工)環
[職・氏名]
准教授・島内 寿徳
[課題番号]
JPJSBP 120208813

1. 事業名 相手国: 韓国 (振興会対応機関: NRF) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) マイクロ流体システムによるアミロイドーシス指向型バイオ機能性 ナノカプセルの設計

(英文) Amyloidosis-directed design of biofunctional nanocapsules using a micro fluidic system

3. 共同研究実施期間 2020年4月1日～2023年3月31日 (3年0ヶ月)【延長前】 2020年4月1日～2022年3月1日 (2年0ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

Seoul National University・Research Professor・Ho-Sup Jung

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		2,189,489 円
内訳	1年度目執行経費	1,049,489 円
	2年度目執行経費	1,140,000 円
	3年度目執行経費	- 円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	4名
相手国側参加者等	3名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	0	0	(0)
2年度目	0	0	(0)
3年度目	0	0	(0)

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣: 委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入: 相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流の概要・成果等

(1)研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

マイクロ流路関係の研究が進んでいる韓国ソウル国家大学との交流を進め、**薬物送達担体の連続調製と機能高度化を同時に達成する戦略の基礎指針の明確化を本年度の研究交流目標**とする。韓国では、機械工学の専門家と化学工学の専門家が協働しやすい研究環境であり、希少な機能性高分子を省資源かつ連続的に利用するためのマイクロ流路を tailor-made に開発する計画を推進可能だと考えたからである。それゆえ、本領域では韓国随一の研究水準を誇るソウル国家大学は適したカウンターパートであると考えた。項目(2)の要領で研究交流を推進することにより、学術的には、Mini-MIPase/抗アミロイド抗体/活性酸素種除去機能を集約化させた多機能性リポソーム(smart carrier)の作成に目途を付ける。そして人材養成の面では、薬物送達研究における装置論と材料設計論の両方を駆使できる若手研究者の養成に資することを期待している。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

日韓それぞれにおいて、smart carrier の作成方法を独自に開発してきた。日本側は、亜臨界水乳化法と溶媒拡散を組み合わせた新規ベシクル調製法(SCW/SD 法)を学術論文として発表した(Colloids and Surfaces B 2021)。この方法を委託期間中に拡張し、機能性分子の同時導入法を構築できた。韓国側と協力し、バイセル→ベシクルの連続調製も可能であることを、Jung 研究教授のオリジナルなマイクロ流路により実証し、学術論文として発表した(Micro and Nano Systems Letters 2021)。さらに、2 年目(延長した 3 年目も含む)において、レンズ状ベシクルやバイセルも SCW/SD 法により調製することに成功した。Smart carrier 調製技術の核であるリポソームの連続調製法を日韓双方にて確立できたため、リポソームへの多機能性の導入のための要素技術を開発した。そして、(1)アミロイド β 断片、トランスサイレチン、リゾチウム、あるいは IgG 抗体と脂質を共有結合させた抗アミロイド抗体を作成した。(2) Mini-MIPase の類似分子である C16 糖脂質などを用いて、アミロイド β を認識できることを示した。また、(3) 活性酸素種除去機能を有するポルフィリン脂質誘導体を用いた。SCW/SD 法によりリポソーム調製過程において(1)～(3)を導入でき、連続的に smart carrier を調製できることを示した。これは必要に応じて機能面をチューニングできることを示唆している。また、SCW/SD 法は薬剤分子のリポソームへの封入にも適用できることを実証した。そこで、アミロイド可溶化剤封入 smart carrier を調製し、1 分子追跡法を利用して標的性試験を行った。具体的には Smart carrier がアミロイドに選択的に結合する過程をリアルタイムモニタリングした結果、smart carrier がアミロイドを特異的に認識して結合し、その場でアミロイドが分解されることも実証した。このように、神経細胞のような酸化ストレスが強い条件下で安定に作動し得る smart carrier の基本設計理念が妥当であることを確認できた。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

2021 年発表の新規ベシクル調製法である SCW/SD 法を、Jung 研究教授との協議を通してバイセル調製法に拡張できたことが大きな成果の一つである。バイセル研究の実績を持つ Jung 研究教授による Zoom を通して綿密に打ち合わせを進めたからである。また、smart carrier への薬剤封入方法に SCW/SD 法を活用したことについて、本事業開始当初から双方で意見交換したことも研究の迅速化につながったと考えている。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

アルツハイマー型認知症など、各種神経変性疾患は患部細胞での異変から外形的变化(目に見える変化)が見られるまで 10 年単位である。そのため、外形的变化が見られてからでは症状進展を遅らせる治療法しか選択の余地がないのが現状である。本申請事業の発展により、**smart carrier** による早期発見や複数の薬剤を封入することによる投薬量の低減を可能にするものと期待される。これは QOL の向上にもつながる。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

今回の研究の過程で得られた知見の一部を積極的に論文発表できた(林ら J.Phys.Chem.B 2022、2023)。また、コロナ禍にもかかわらず、継続的に学会発表(佐野ら、膜学会年会 2022 年 6 月など 4 件)ができた。本事業では PDCA サイクルを回しながら研究を推進することを申請書にて述べている。そのこともあり、例年よりも若手研究者の研究ペースが安定していたと考えられる。これは韓国の大学の年次進行が日本の大学とは若干異なるためであるが、大学院生などの若手研究者が韓国とのペースを重視し、就職活動などとの両立に細心の注意を払ったからである。このような自律的な研究姿勢を涵養できたことも成果とみなしたい。

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような様な発展の可能性が認められるか)

SCW/SD 法により、球状、レンズ状、チューブ状、バイセル、などの多彩な分子集合体の調製が可能であることが示された。それゆえ、形態に特有な応用途に展開が可能となった。薬物送達担体に対象疾患原因物質を高選択的に識別する分子を導入することが可能になる。それゆえ、**smart carrier** の対象疾患も広がるものと期待される。

(7)その他(上記(2)～(6)以外に得られた成果があれば記載してください)

二国間交流事業は国際交流を謳っているため、その分訴求力もあり、昨年当研究室に配属された 8 名中 4 名(そのうち 2 名が女性)が本プロジェクト関連の研究テーマに従事した。また期間全体を通して女子学生 3 名が従事し、理系女子大学院生が本事業を高校生にアピールできた(オンライン)。女子高校生の理系志望に対する一助になることが期待されるし、学部学生にとっての大学院進学へのインセンティブとしての役割も果たしたものと考えている。また、今回、COVID-19 のために実際の派遣や受け入れはなかった点は事業そのものとしてはイレギュラーであるが、それでも(5)で述べたような効果が見られた。アフターコロナでは、対面で若手研究者同士の交流が可能になるため、互いの切磋琢磨も可視化されるだろう。それが、若手研究者にとってより一層のインセンティブになるものと期待している。