

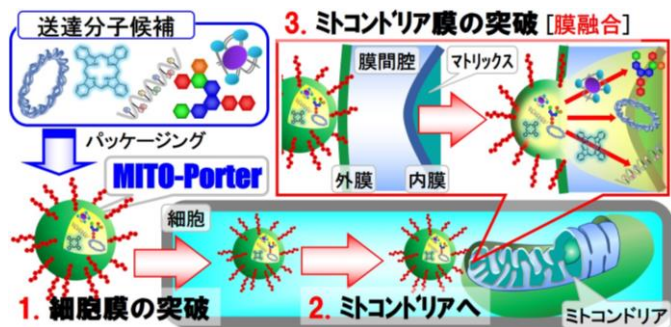
ミトコンドリアに薬を運ぶ技術開発

薬剤分子設計学研究室・准教授 山田 勇磨（46 期）

北海道大学薬学部同窓会の皆様にご挨拶を申し上げます。薬剤分子設計学研究室・准教授の山田勇磨です（北大薬学部 46 期卒）。新任のご挨拶（2008 年）、准教授着任のご挨拶（2016 年）に続き 3 度目の芳香でのご挨拶となります。本稿では、私がこれまで多くの時間を割いて進めてきた「ミトコンドリアに薬を運ぶ技術開発」に関する研究の概要、クラウドファンディング活動を含むナノ医薬品開発のための挑戦について紹介をさせていただきます。

【ミトコンドリア標的型 DDS [MITO-Porter]の開発】

私がミトコンドリア Drug Delivery System (DDS)の研究に着手した頃の DDS 技術では、ミトコンドリアに送達する分子の物性や大きさを制限するなど多くの課題が山積しており、ミトコンドリアを標的とした薬物治療に関する研究報告は極僅かであった。このような背景のもと、私達は、ミトコンドリアが細胞内で活発に融合・分裂を繰り返し、相互に生体分子（核酸、タンパク質など）を共有している点に着目し、ミトコンドリアと膜融合可能なナノカプセル【MITO-Porter】を考案、100 種以上の組成の中からミトコンドリア高融合性ナノカプセルの同定に成功した（特許第 5067733 号）。膜透過性ペプチド Octaarginine (R8) (正電荷)が表面修飾されている MITO-Porter は、マクロピノサイトーシスを介して細胞内に取り込まれ（①）、静電的相互作用を介して負電位を有するミトコンドリアと結合し（②）、膜融合を介して内封分子をミトコンドリアに送達する（③）。本戦略は、「膜融合を介して内封分子をミトコンドリアに運ぶ」ため、送達分子の物性や大きさを制限しない DDS になり得ると考えた。



MITO-Porter に関する論文を 2008 年に発表し、学位(博士(薬学))を取得してからは、本 DDS 技術を発展させるための基礎研究に没頭した。この間、MITO-Porter を用いて様々な高分子 [タンパク質、超分子、など]を細胞ミトコンドリア内部まで送達可能であることを示し、さらに、MITO-Porter への核酸搭載およびミトコンドリア核酸導入に成功し、本 DDS がミトコンドリア標的型核酸導入技術としても有用であることを報告している。この頃を振り返ってみると「より性能の良い DDS を作りたい！」という思いが強く、私の興味は、細胞の中のナノカプセルの動き、動物における治療効果であり、ヒトの治療のための研究開発に注力していなかったように思う。

【ベンチャー企業との連携および産業創出講座の設置】

2012 年に、「娘がミトコンドリア病であり、MITO-Porter を利用して病気を治したい。研究段階でも良いので是非使わせてほしい」という内容の E-mail が届いた。この時は、患者・家族の方からのメールに驚くとともに、『私達の研究の可能性を信じ、治療ができる』と期待して下さっていることを嬉しく思った。一方で、その当時の研究が治療を実現できるレベルに達していなかったことを非常に悔しく思った。メールを下された方への返信では、現状の私達の DDS 技術では治療をすることが難しいことを正直に伝え、「これから研究を進めて必ず治療できるようにします」という思いも伝えた。このような経験を通じて自身の研究成果を患者・家族の方々のために、少しでも役立てたいという思いが強くなり、ヒトを対象とした臨床応用を目指した活動に着手した。その一環として 2014 年より、自主臨床研究「ミトコンドリア病に対する薬物治療法確立に向けた検討」に着手し、患者由来の疾患細胞を用いてミトコンドリア治療戦略の有効性を示すことを到達目標とし、北海道大学薬学部、北海道大学病院、市立札幌病院の 3 施設で連携し、一定の成果を得ている。

2016 年には、「ミトコンドリア病」の新しい治療法の研究開発を目指す創薬プロジェクト「7 SEAS PROJECT (7SP)」(<https://7sp.life/>)に参画し、医療・経済・社会への貢献を目指した研究を計画・推進する機会を得た。このプロジェクトの代表は、2012 年に私にメールを下された患者家族の方であった。メールを頂いてから 5 年が経過し、ようやくミトコンドリア標的型 DDS を基盤とした治療効果の検証ができる準備が整い、医薬品開発を目標とした活動を共に進められるようになった。2018 年には、7SP のメンバーの研究技術をコアとするバイオベンチャー企業であるルカサイエンス株式会社 (<https://luca-science.com/>)が設立された。2019 年からは北海道大学薬学部の原島秀吉教授と共に科学顧問に就任し、ミトコンドリア標的型 DDS 技術を基盤とする医療用ナノカプセルの製造業務に携わっている。2020 年 4 月に北海道大学薬学部内に、北海道大学産業創出講座（北海道大学が企業と組織型の大型共同研究を推進するための制度：薬学部では初の開設）として「バイオ DDS 実用化分野」が開設され、研究代表者に就任し、ナノ医薬品の開発研究をさらに加速している。

北海道大学産業創出講座【バイオDDS実用化分野】 設置期間：2020年4月～ 設置部局：大学院薬学研究院



【クラウドファンディング活動への挑戦】

ここまで記載した活動は、大学の研究シーズを医薬品開発へつなげる戦略として皆様にも共感頂けるのでは？と思っている。医薬品の開発を、研究者、企業と共に患者・家族が参加する事は、素晴らしい創薬体制を構築するだろう。この創薬体制の輪に、一般市民の方も参加して頂くクラウドファンディング活動にも挑戦をした。ここからは、薬学部の研究を医薬品につなげる「新しい挑戦」として同窓会の皆様にも応援をお願いさせて頂いた本活動についてご紹介させて頂きたい。

2020 年 3 月 2 日～5 月 31 日の期間に研究資金 650 万円を募る『副作用の少ない癌治療を、ミ

トコンドリアに薬を運ぶ技術開発で！』と題するクラウドファンディング活動を行った(<https://readyfor.jp/projects/MITO-Porter>)。本プロジェクトは、湘南ヘルスイノベーションパーク(以下、「湘南アイパーク」と)、国内最大級のクラウドファンディングサービス「READYFOR」の業務提携の第1号案件として実施した。この枠組みにおいて、研究者は、クラウドファンディングを通じた資金調達に挑戦、成功した場合は湘南アイパークの研究設備、また湘南アイパークが提供するサービス・機械を活用できるようになる。研究者が研究の意義を広く社会に発信し、人々の支援を得たプロジェクトに対して、湘南アイパークが研究の場を提供するというしくみである。本クラウドファンディングでは、MITO-Porter を利用して癌細胞ミトコンドリアに抗癌剤(光感受性物質)を運ぶ基盤技術(特許取得技術)をシーズとし、1年間の担癌マウスを用いた治療効果検証実験、薬物動態試験、毒性試験を行うための資金獲得を目指した。従来の光線力学療法では、重篤な皮膚炎症など副作用が問題となっていたが、癌細胞のエネルギー工場(ミトコンドリア)をピンポイントで狙う治療戦略によって副作用の少ない癌治療を提供できると考えた。

「研究活動」とは進め方が全く異なる、『クラウドファンディング』の挑戦に大いに苦戦したが、同窓会の皆様のあたたかい応援とご支援のおかげで、思う存分、活動を進めることができ、最終的



には459名の皆様により、当初目標額を大幅に上回る10,119,000円のご支援を頂いた。活動内容の詳細は割愛するが、「資金調達」以外にもクラウドファンディング活動によって多くのものを得た。その一つに、患者・家族の方々との交流の機会を得た事がある。研究者が研究対象としている病気の患者・家族の方々と、双方向につながる機会が得られるクラウドファンディングは、私達にとっては研究活動のモチベーションになり、患者・家族の方々には希望になると期待している。また、学生・市民への情報発信ツールとしてクラウドファンディングの威力を感じた。さらに、多くの市民の皆様に科学(理科)を知ってもらう機会(例えば、「科学の時間」の週間連載)を持たせたことも収穫だった。小中高生にも科学に興味を持ってもらい、未来の研究者の卵の育成にも少しは役立てたのではと思っている。そして、お世話になっている・なっていた皆様とのつながりを再確認し、感謝する気持ちを改めて大切に思った。古くからの友人、お世話になっている先生方、同窓会、学会、共同研究者、取引業者、ご支援や情報拡散で本当に協力して頂いた。

皆様から頂きました応援とご支援を力に、ここから「副作用の少ない癌治療を、ミトコンドリアに薬を届ける技術開発で！」の実現を目指す研究を北海道大学薬学部で学生諸氏と共に進めていきます。今後も同窓生の皆様のご指導・ご鞭撻を受け賜いますようよろしくお願い申し上げます。