

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H03842

研究課題名(和文)膜モルフォジェニックマテリアルの創製とナノ医療応用

研究課題名(英文)Fabrication of membrane morphogenic materials for nano medicine

研究代表者

佐々木 善浩 (Sasaki, Yoshihiro)

京都大学・工学研究科・准教授

研究者番号：90314541

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,700,000円

研究成果の概要(和文)：細胞膜は、その膜構造を動的に変化させることで細胞の機能に深く関与している。本研究では、この膜の動的な構造変化、膜モルフォジェネシスの概念に基づく細胞とのコミュニケーション制御およびナノバイオ医療応用を目的として研究を行った。その結果、外部場による物理的刺激や、化学刺激としてのある種の両親媒性高分子の添加により、物質・情報輸送システムとして機能する脂質ナノチューブの伸長が制御できることを明らかにした。また、微小ベシクルとしての細胞外ベシクルを磁場により細胞内に極めて高効率に導入する手法により、分化などの細胞機能の制御を行うシステムを確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、高度高齢化社会におけるQOL向上などの観点から、薬物輸送システムや再生医療などの次世代型ナノ医療の進展が急務となっている。このようなナノ医療においては、薬物などの細胞制御因子を効率的かつ確実に細胞へ輸送する手法の確立が必要不可欠である。本研究の実現により、生体の細胞間物質輸送と類似の機構で細胞とコミュニケーションを手法を確立した。本手法はナノバイオ医療における細胞機能制御手法にブレイクスルーをもたらすものとして意義深い。

研究成果の概要(英文)：The cell membrane is intimately involved in cell function by dynamically altering its membrane structure. The aim of this study was to control the dynamic structural changes of this membrane and its communication with cells based on the concept of membrane morphogenesis and its nanobiomedical applications. It was found that the elongation of lipid nanotubes, which function as a material and information transport system, can be controlled by physical stimulation by external fields or the addition of amphiphilic polymers as chemical stimuli. In addition, we established a system to control cellular functions such as differentiation by introducing extracellular vesicles as microvesicles into the cell with high efficiency in a magnetic field.

研究分野：生体機能高分子

キーワード：ナノバイオ ナノ材料 脂質 超薄膜 超分子

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細胞膜は、その膜構造を動的に変化させることで細胞の機能に深く関与していることが近年明らかになっている。例えば、細胞は微小胞やエクソソームなどの細胞外ベシクルを分泌し、タンパク質や核酸などの巨大分子を他の細胞に輸送している。また、トンネルナノチューブと呼ばれる脂質ナノチューブにより細胞を連結し、サイトゾル内の物質を直接やり取りしていることも示されている。このような膜構造変化は、細胞膜がその形態 (morph-) を形成 (-genesis) するプロセスすなわち「膜モルフォジェネシス」(membrane morphogenesis) と捉えることができ、生体はこの膜モルフォジェネシスを巧みに誘導・制御することで、細胞間コミュニケーションなどの高度な細胞機能を発現している。

申請者は先行研究において、ナノ粒子の電気泳動現象やせん断流(水の流れ)などの外部からの力学的刺激により、人工細胞膜としてのリポソームから脂質ナノチューブを効率的に作製する手法を見いだしてきた。これらの知見は、外部刺激により膜モルフォジェネシスの一例としての脂質ナノチューブの形成を制御しえることを意味している。これらの結果を踏まえ、生体にみられるトンネルナノチューブや細胞外ベシクルと類似の脂質膜による物質輸送システムを誘導可能な人工細胞すなわち膜モルフォジェニックマテリアルを創製可能であるとの着想に至った。さらに、この膜モルフォジェニックマテリアルによる生体細胞との直接コミュニケーションを利用し、サイトカインをはじめとする細胞制御因子を天然細胞のサイトゾルへ直接かつ極めて効率的に輸送する従来例のない薬物伝達システム (Drug Delivery System, DDS) の確立および細胞機能制御に基づく再生医療などのナノ医療分野への応用展開を行う本研究を立案した。

2. 研究の目的

本研究では、膜モルフォジェネシスの概念に基づく細胞とのコミュニケーション制御およびナノバイオ医療応用を目的として研究を行う。具体的には、膜モルフォジェネシスの概念に基づき、膜を介した物質・情報輸送システムとしての脂質ナノチューブの伸長や微小ベシクルの放出が可能な人工細胞を作製し、この機構を介してサイトカインなどの細胞制御因子を天然細胞に直接輸送することで細胞機能の制御を行うシステムを確立する。この目的を実現するため、(1) ナノ微粒子泳動法による膜モルフォジェネシスの誘導、(2) マイクロ微粒子テンプレート法による膜モルフォジェネシスの誘導、(3) 膜モルフォジェネシスによる細胞間コミュニケーション制御、の三点に焦点を絞って研究を推進する。

3. 研究の方法

1) ナノ微粒子による膜モルフォジェネシスの誘導

ナノ微粒子の運動エネルギーを脂質膜の形態変化に変換する手法について検討を行う。申請者は先行研究において、人工細胞膜としての巨大リポソーム中にラテックスやシリカなどの荷電ナノ微粒子を内包し、ここに電圧を印加することで、電場方向に高度に配向した脂質膜ナノチューブを高密度かつ大量に作製できることを予備的に見いだしている。また、微小流路中で一定のせん断流を生じさせることで脂質膜ナノチューブが作製できることも明らかにしている。このように申請者は、外部場により、その方向が制御された脂質膜ナノチューブを脂質の種類を問わず極めて容易に作製する手法を見いだしてきた。

この脂質ナノチューブをその内部空間(内水相)を利用した物質輸送システムとして機能させるには形成される脂質ナノチューブの物理化学的な諸物性を詳細に調べることが必要不可欠となる。これまでに、超高解像蛍光顕微鏡観察によりヒドロゲル中にある種のリン脂質から形成されるナノチューブが 70-100 nm の直径を有していることが明らかになっているが、その脂質二分子膜の流動性、厚みなど明らかになっていない部分も多い。まずこれらの脂質ナノチューブの基礎物性について、蛍光消光後回復測定、X線および中性子散乱測定などにより検討を行う。また、脂質ナノチューブ作製に用いる脂質分子の種類、電場の印可手法・強度、ナノ粒子の表面物性・サイズなどの諸因子と、ナノチューブの生成速度、形態、脂質膜物性との相関について、網羅的な知見を得る。

ナノ粒子を泳動させる手法として、電場は細胞や細胞中に含まれる生体分子に好ましくない影響を与えることが予想される。この点を踏まえ、磁場により磁性ナノ微粒子を泳動させることで、脂質ナノチューブを作製する。また同様に細胞に対して侵襲が少ない外部場として遠心力(重力)を用いるナノチューブ作成についても検討する。これらナノチューブのキャラクタリゼーションのため本予算で購入するステージへのアクセスが容易なステージ固定正立顕微鏡を用いる。

さらに、脂質膜の組成や種類を変化させることで形成される脂質膜の相挙動を制御することで、リポソームからのナノチューブの進展のみならず、脂質膜で被覆されたナノ粒子の放出についても検討を行う。ここで用いるナノ粒子としては、比較的堅いラテックスやシリカではなく申請者が他のこれまでの研究において知見を蓄積しているナノゲルを用い、タンパク質や核酸をはじめとする生理活性物質をそのゲル内部に安定に保持した脂質膜被覆ナノゲルの放出についても検討する。

2) マイクロ微粒子テンプレート法による膜モルフォジェネシスの誘導

脂質二分子膜をマイクロ微粒子の表面に固定化し、この微粒子の溶解や体積相転移により脂質膜に歪みを与えることで、人工細胞からの膜の出芽とそれに引き続く脂質ナノチューブの伸

長ならびに微小ベシクルの放出を実現する。

このような膜モルフォジェネシス制御系は、生体系ならびに人工系において既に類似の例が報告されている。例えば、生体系においては、細胞膜骨格がその構造を変えることで膜に歪みが生じ、その膜構造変化を誘起することが指摘されている。また人工系においても、膜に歪みをあたえることで微小ベシクルの出芽が見られることも示されている。

さらに、申請者の予備的な検討においてもマイクロ微粒子に固定化した脂質膜からのベシクルの放出が可能であることが明らかになっている。これらの背景を踏まえ、まず微粒子からのベシクル放出挙動について検討する。具体的には、炭酸カルシウム微粒子に脂質膜を被覆し、微粒子を溶解処理することで膜に歪みを与え、脂質膜の出芽とベシクルの放出を行う。蛍光顕微鏡によるベシクル放出挙動の検討を行うと共に、放出されたベシクルについて、その粒子径や相挙動などの一連のキャラクタリゼーションを行う。

3) 膜モルフォジェネシスによる細胞間コミュニケーション制御

膜モルフォジェネシスの制御により、脂質ナノチューブや微小ベシクルを介した天然細胞への細胞機能制御因子の直接輸送を実現し、ナノ医療応用に向けた基盤技術を確認する。申請者は予備的に、ナノ微粒子の泳動により形成される脂質ナノチューブにより、細胞間を連結しうることをすでに見出している。この結果を踏まえ、まず人工細胞と天然細胞をヒドロゲルもしくは固体基板上に固定化し、ナノチューブや微小ベシクルを介した細胞への物質輸送による細胞機能制御について検討する。

また、脂質ナノチューブやベシクルはその内水相に親水性物質を保持できるのみならず、疎水的な脂質膜に膜タンパク質を効率良く保持することが可能である。この観点から、脂質膜リポソームへ膜タンパク質の固定化を行い、天然細胞への膜タンパク質の輸送についても検討を行う。

さらに、人工細胞としてのリポソームの膜モルフォジェネシスの制御のみならず、類似の手法により天然の細胞膜のモルフォジェネシスを制御することも可能であることを予備的に明らかにしている。この系をさらに展開し、天然の異種細胞間を脂質膜ナノチューブにより連結することによるサイトゾル内物質輸送系についても検討を行う。

4. 研究成果

1) ナノ微粒子による膜モルフォジェネシスの誘導

まず、物理化学的な諸物性の精査を行い、脂質ナノチューブの基礎物性について、蛍光消光後回復測定、超高解像蛍光顕微鏡観察、X線および中性子散乱測定などにより多方面での検討を行い、脂質二分子膜の流動性、厚みなどについての新たな知見を得られた。具体的には、巨大リポソームへの外部場による脂質膜ナノチューブの基礎物性について、超高解像蛍光顕微鏡観察などにより検討したところ、本手法により形成されるナノチューブの直径は微粒子の大きさや脂質の種類などには依存しないことがわかった。また、蛍光消光後回復測定により膜の流動性について検討をおこなったところ、球状のリポソームの場合と同程度の流動性を示すことも明らかとなった。また、脂質ナノチューブ作製に用いる脂質分子の種類、電場の印可手法・強度、ナノ粒子の表面物性・サイズなどの諸因子と、ナノチューブの生成速度、形態、脂質膜物性との相関についても知見を得られたことから、当初の目的を概ね達成できたものと考えられる。また当初は予定していなかったが、ナノゲルと脂質ナノチューブのハイブリッド化についても、検討を推し進め、非常に安定なナノチューブを作製できることを予備的に明らかにした。ナノ粒子とナノチューブのハイブリッド化についても検討をおこなった。申請者が他のこれまでの研究において知見を蓄積しているナノゲルとのハイブリッド化を行い、その物性を検討したところ、ナノゲルの疎水基を介して脂質ナノチューブ膜上にナノゲルが固定化されることを示差走査熱量測定などにより明らかにした。

またこれらにくわえ、脂質ナノチューブのみならず他の膜形態の形成制御についても検討した。生体系においては、細胞膜骨格がその構造を変えることで膜に歪みが生じ、その膜構造変化を誘起することが指摘されている。このような膜モルフォジェネシス制御系を規範とした系の確立を目指し、脂質のキャスト膜に対して、外部場によりナノ微粒子を貫通させることで、ナノ微粒子表面を脂質膜で被覆する新しい手法を見出した。この結果は、ナノ微粒子の運動エネルギーを脂質膜の形態変化に変換できることを意味しており興味深い。例えば従来、ナノ微粒子を脂質膜で効率的に被覆する簡便な手法は見出されていないが、本手法を適用することで、ナノ微粒子表面に脂質膜を極めて簡便に被覆することが可能であることから、ナノ微粒子表面の物性、機能改変などへの展開も期待される。

2) マイクロ微粒子テンプレート法による膜モルフォジェネシスの誘導

脂質二分子膜をマイクロ微粒子の表面に固定化し、この微粒子の溶解や体積相転移により脂質膜に歪みを与えることで、人工細胞からの膜の出芽とそれに引き続く脂質ナノチューブの伸長ならびに微小ベシクルの放出を実現することを当初計画していた。しかしながら、温度応答性を有するポリオキサゾリンとオリゴ糖からなる両親媒性ブロックポリマーとしての感温性糖鎖ポリオキサゾリンが、生体に対して比較的温和な温度変化により、脂質膜との相互作用を大幅に制御できること、さらに、脂質膜の形態変化を誘起しうることを見出した。以下にその結果について具体的に述べる。

まず、緑色蛍光標識したリン脂質をからなるジャイアントリポソームを作製し、このリポソーム

ムにローダミン B で赤色蛍光標識した糖鎖ポリオキサゾリンを添加した。相転移温度以下の 4°C ならびに相転移温度以上の 37°C で 24 時間静置し、共焦点レーザー顕微鏡により観察したところ、相転移温度以上の 37°C の場合に糖鎖ポリオキサゾリンとリポソームが強く相互作用することが示された。次に、この複合化挙動の定量を行った。直径 120 nm 程度のリン脂質リポソームを作製し、上述のジャイアントリポソームの系と同様にポリマーを添加し、4°C ならびに 37°C において 48 時間静置した。ゲルろ過スピンカラムにより遊離の糖鎖ポリオキサゾリンを除去したのち、その蛍光強度を測定したところ、37°C では 4°C の場合に比べて約 2 倍量の糖鎖ポリオキサゾリンが複合化することが明らかとなった。また、37°C でインキュベートした後に 4°C 下で 24 時間以上静置したところ、その蛍光強度が低下したことから、この複合化の温度応答性が示唆された。

また、この両親媒性ポリマーが膜構造変化を誘起する系については、粒径 20 μm のシリカ粒子をリン脂質のクロロホルム溶液中に分散し、Ar ガスを吹き付けて溶媒を留去することで、シリカ粒子表面に脂質薄膜を作製した。この脂質薄膜被覆シリカ微粒子を超純水に分散し、脂質膜を膨潤水和した後、糖鎖ポリオキサゾリンの超純水溶液を添加し、共焦点レーザー顕微鏡観察をおこなった。その結果、超純水のみを添加した場合にはその脂質膜形態の変化はほとんど見られないのに対し、糖鎖ポリオキサゾリンを添加した場合には、紐状の構造形成が誘起されることがわかった。

以上の結果から、本研究で用いた感温性糖鎖ポリオキサゾリンは脂質膜の形態変化を誘起しうることで、さらに、生体に対して比較的温和な温度変化により、脂質膜との相互作用を大幅に制御できることが示された。一般に、脂質膜のラベル化色素などの両親媒性分子は、微量の有機溶媒に可溶化した分子を大希釈することで脂質膜に挿入複合化されるが、本系では温度変化により、疎水性・親水性をスイッチングすることで脂質膜への複合化を制御しうる新しい方法としても興味深い。

3) 膜モルフォジェネシスによる細胞間コミュニケーション制御

本研究項目では当初、膜モルフォジェネシスの制御により、脂質ナノチューブや微小ベシクルを介した天然細胞への細胞機能制御因子の直接輸送を実現し、ナノ医療応用に向けた基盤技術を確認することを目的に検討をおこなった。この脂質ナノチューブによる天然細胞への細胞機能制御因子の直接輸送については、細胞や脂質ナノチューブの供給源としての脂質集合体の固定化が極めて困難であったため、当初の計画のとおりには研究がすすまなかった。しかしながら、微小ベシクルを介した細胞への直接輸送による細胞機能制御について興味深い結果を得た。以下のその系について詳細を述べる。

生体内のすべての細胞は、脂質二重膜からなるナノサイズの微粒子(エクソソーム)を分泌している。エクソソームは、比較的遠距離での細胞間の情報伝達に参与していることが知られている。また、エクソソームに内包された核酸やタンパク質が細胞の増殖や分化など機能制御に参与していることが報告されており、再生医療や DDS (ドラッグデリバリーシステム) など先端医療への応用が期待されている。この微小ベシクルとしてのエクソソームを外部場により細胞内に導入した。具体的には、磁気誘導能を有する磁性ナノゲルとエクソソームのハイブリットを作製した。先行研究では、コレステリル基置換プルランからなるナノゲル(多糖ナノゲル)と酸化鉄ナノ粒子の複合体である磁性ナノゲルが優れた磁気誘導能を有していること、ナノゲルのコレステリル基が脂質二分子膜と疎水性相互作用することで安定なハイブリットを形成することが明らかとなっている。本研究では神経細胞(PC12)由来エクソソームと磁性ナノゲルを混合することでエクソソーム-磁性ナノゲルハイブリットを作製した。また、ハイブリットにおけるエクソソームの機能保持を確認する方法として、PC12 由来エクソソームが間葉系幹細胞を神経様細胞へと分化させる系を利用した。エクソソームの磁気誘導デリバリーのために、蛍光修飾を施したハイブリットを細胞に添加し、磁場によるエクソソームデリバリーを行い、送達されたエクソソーム量をフローサイトメトリーにより定量評価した。その結果よりエクソソームの取り込み量が 10 倍以上と、極めて高い効率で送達可能だということが明らかとなった。また、PC12 由来エクソソームを用いて複合体を作製し、磁気誘導により脂肪由来幹細胞に送達した。1 週間後に、神経細胞に分化したことを示す抗体を用いて免疫染色を行い、免疫染色により神経様細胞への分化を確認した。その結果より、エクソソームのみを添加した系に比べ分化が進行していた。しかし、従来、エクソソームはその標的細胞への送達効率が依然として低いことが、医療へと応用するにあたり問題となっている。磁場は、生体に対して低侵襲でその力の強さや方向が外部から制御しやすいことが知られていることから、標的細胞への送達効率が向上によるエクソソームの機能を用いた治療へとつながる点で興味深いといえる。また、予備的ではあるが、本系において、磁性ナノ粒子を、外部磁場により誘導し、脂質膜層を透過させることで磁性ナノ微粒子を脂質膜で被覆することが可能であることも見出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Mitsuru Ando, Shun Shikura, Yoshihiro Sasaki, Kazunari Akiyoshi	4. 巻 5
2. 論文標題 Proteoliposome Engineering with Cell-Free Membrane Protein Synthesis: Control of Membrane Protein Sorting into Liposomes by Chaperoning Systems	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advanced Science	6. 最初と最後の頁 1800524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/advs.201800524	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 D. Takahashi; Y. Koda; Y. Sasaki; K. Akiyoshi	4. 巻 50
2. 論文標題 Design and Synthesis of PEGylated Amphiphilic Block Oligomers as Membrane Anchors for Stable Binding to Lipid Bilayer Membr	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Polymer Journal	6. 最初と最後の頁 787 - 797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41428-018-0055-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tugba Bal Dilem Ceren Oran Yoshihiro Sasaki Kazunari Akiyoshi Seda Kizilel	4. 巻 18
2. 論文標題 Sequential Coating of Insulin Secreting Beta Cells within Multilayers of Polysaccharide Nanogels	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Macromolecular Bioscience	6. 最初と最後の頁 1800001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mabi.201800001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 G. E. Cinay, M. Alipour, Y. Hashimoto, Y. Sasaki, K. Akiyoshi, S. Kizilel	4. 巻 3
2. 論文標題 Nanogel-integrated pH Responsive Composite Hydrogels for Controlled Drug Delivery	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ACS Biomater Sci Eng	6. 最初と最後の頁 370-380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsbiomaterials.6b00670	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 S. Sawada; H. Yukawa; S. Takeda; Y. Sasaki; K. Akiyoshi	4. 巻 28
2. 論文標題 Self-assembled nanogel of cholesterol-bearing xyloglucan as a drug delivery nanocarrier	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition	6. 最初と最後の頁 1183 - 1198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09205063.2017.1320827	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimoda Asako, Tahara Yoshiro, Sawada Shin-ichi, Sasaki Yoshihiro, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 491
2. 論文標題 Glycan profiling analysis using evanescent-field fluorescence-assisted lectin array: Importance of sugar recognition for cellular uptake of exosomes from mesenchymal stem cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 701 ~ 707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.07.126	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishimura Tomoki, Sasaki Yoshihiro, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 29
2. 論文標題 Biotransporting Self-Assembled Nanofactories Using Polymer Vesicles with Molecular Permeability for Enzyme Prodrug Cancer Therapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Advanced Materials	6. 最初と最後の頁 1702406 ~ 1702406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adma.201702406	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishimura Tomoki, Yamada Akina, Umezaki Kaori, Sawada Shin-ichi, Mukai Sada-atsu, Sasaki Yoshihiro, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 18
2. 論文標題 Self-Assembled Polypeptide Nanogels with Enzymatically Transformable Surface as a Small Interfering RNA Delivery Platform	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 3913 ~ 3923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.7b00937	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Y. Sekine, H. Endo, H. Iwase, S. Takeda, S. Mukai, H. Fukazawa, K. C. Littrell, Y. Sasaki, K. Akiyoshi	4. 巻 120
2. 論文標題 Nanoscopic Structural Investigation of Physically Cross-Linked Nanogels Formed from Self-Associating Polymers	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J. Phys. Chem. B	6. 最初と最後の頁 11996;12002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.6b06795	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 R. Kawasaki, Y. Sasaki, K. Akiyoshi	4. 巻 483
2. 論文標題 Intracellular delivery and passive tumor targeting of a self-assembled nanogel containing carborane clusters for boron neutron capture therapy	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS	6. 最初と最後の頁 147-152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2016.12.176	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Y. Tahara, M. Sakiyama, S. Takeda, T. Nishimura, S. Mukai, S. Sawada, Y. Sasaki, K. Akiyoshi	4. 巻 32
2. 論文標題 Self-Assembled Nanogels of Cholesterol-Bearing Hydroxypropyl Cellulose: A Thermoresponsive Building Block for Nanogel Tectonic Materials	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 12283-12289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.6b02406	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 R. Kawasaki, Y. Sasaki, K. Akiyoshi	4. 巻 46
2. 論文標題 Self-assembled Nanogels of Carborane-bearing Polysaccharides for Boron Neutron Capture Therapy	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 513-515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) http://dx.doi.org/10.1246/cl.161137	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 佐々木善浩・名倉百華・井上文仁・氏平勇樹・澤田晋一・向井貞篤・秋吉一成
2. 発表標題 ナノ微粒子-脂質膜ハイブリッドの設計とバイオ機能
3. 学会等名 第69回コロイドおよび界面化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 氏平勇樹・安藤満・佐々木善浩・秋吉一成
2. 発表標題 機能性微粒子を基盤とする膜タンパク質ハイブリッドの設計と機能評価
3. 学会等名 第67回高分子討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木善浩・名倉百華・井上文仁・氏平勇樹・澤田晋一・向井貞篤・秋吉一成
2. 発表標題 ナノ粒子による脂質膜の構造制御とバイオ機能
3. 学会等名 第67回高分子討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 ○井上 文仁, 佐々木 善浩, 澤田 晋一, 秋吉 一成
2. 発表標題 ナノ粒子操作による膜モルフォジェネシスの制御と機能評価
3. 学会等名 第40回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshihiro Sasaki
2. 発表標題 Magnetically navigated protein transduction by hybrid nanogels
3. 学会等名 1st JOINT SYMPOSIUM UNIVERSITUT HAMBURG & KYOTO UNIVERSITY (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshihiro Sasaki
2. 発表標題 Organic-Inorganic Nanohybrid for Magnetically Navigated Protein Transduction
3. 学会等名 KIPS2017 International Symposium on Perspectives of Polymer Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshihiro Sasaki
2. 発表標題 Magnetic protein transduction by nanogel hybrids with iron oxide
3. 学会等名 icbzm2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshihiro Sasaki
2. 発表標題 Nanogel-hybrid materials for biomedical applications
3. 学会等名 9th Kyoto International Forum for Environment and Energy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木善浩
2. 発表標題 磁気誘導型バイオハイブリッドによる細胞機能制御
3. 学会等名 第32回日本DDS学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----