

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06313

研究課題名(和文) ナノゲルハイブリッド材料の創製と医療応用

研究課題名(英文) Development of nanogel hybrid materials for medical application

研究代表者

秋吉 一成 (Akiyoshi, Kazunari)

京都大学・工学研究科・教授

研究者番号：90201285

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 133,100,000円

研究成果の概要(和文)：両親媒性多糖の自己組織化を利用した機能性多糖ナノゲルが、タンパク質、核酸そしてエクソソームのDDSとして有用であることを明らかにした。新規物質透過性高分子ベシクルが、優れた抗腫瘍効果を示すDDSナノファクトリーとして機能した。また、ナノゲル/磁気微粒子ハイブリッドを設計し、磁気誘導タンパク質DDSを開発した。がん治療応用では、ナノゲルを用いて腫瘍関連マクロファージの機能を制御し、免疫療法抵抗性のがんの治療の向上を見出した。再生医療応用では、ナノゲルを構成単位とするナノゲルテクトニクス手法を確立し、骨再生細胞医療用人工細胞外マトリクスとしてナノゲル架橋ポラスゲルを開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

両親媒性多糖の自己組織化による物理架橋ナノゲル形成、さらにナノゲルをビルディングブロックとして金属ナノ微粒子やバイオ材料との複合化によりハイブリッドゲル材料を構築する新規な概念は学術的にも意義があり、また、がん治療や骨再生医療において有用であることから社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to develop a new biomaterial that can stably deliver and controlled release biopharmacy. We designed a novel functional self-assembled nanogel by using amphipathic polysaccharides as DDS for proteins, nucleic acids and exosomes. We also found a new polymer vesicle with substance permeability. It was clarified that the enzyme-encapsulated polymer vesicle can function as a DDS nanofactory. We found that a nanogel / magnetic nanoparticle hybrid showed a new magnetically controlled protein delivery system. In the application of cancer treatment, we proposed a function control technology for tumor-related macrophages using hydrophobic polysaccharide nanogels. In the application of regenerative medicine, we established a method of nanogel tectonics using nanogel as a constituent unit (tecton), and clarified that nanogel-crosslinked porous gel is excellent as an artificial extracellular matrix for bone regenerative cell therapy.

研究分野：ドラッグデリバリーシステム、バイオマテリアル

キーワード：ナノゲル ドラッグデリバリーシステム がん治療 再生医療

1. 研究開始当初の背景

革新的な次世代ナノ医療において、核酸、タンパク質、さらに生体内ナノキャリアとして最近注目されている細胞外ベシクル(エクソソーム)などのバイオ医薬品の開発とその実用化が期待されている。一方で、一般に安定性が低く製剤化が難しいことや体内での分解や不活化を受けやすく半減期が非常に短いなどの課題もある。そこで、バイオ医薬品を安定に目的の部位、かつ必要な時間に、送達あるいは徐放させることのできるドラッグデリバリーシステム(DDS)や再生医療用バイオマテリアルの進展が必要不可欠となっていた。

2. 研究の目的

本研究では、バイオ医薬品のための新規ナノゲル設計とナノゲルを構成単位(テクトン)とするナノゲルテクトニクス(ナノゲル基盤構築法)の手法を確立、発展させる。さらに、機能性ナノゲルをハイブリッド化因子として、生体高分子、無機・金属材料さらに細胞外ベシクル(エクソソーム)、細胞などのバイオ材料と融合することにより、ナノからマクロレベルまで構造制御された階層的ナノハイブリッド材料を開発し、DDSや再生医療での利用を図る。このナノゲル基盤技術は、構造と機能が合理的に制御されたハイブリッドゲル材料の新しい製造法を提供し、空間的、時間的応答性制御可能な新規バイオマテリアルの開発が期待される。

我々は、親水性多糖に疎水基を部分的に導入した疎水化多糖(会合性高分子)の自己会合により物理架橋ナノゲルが調製されること(自己組織化ナノゲル法)を世界に先駆けて見出したこの会合性高分子による自己組織化法は物理架橋ナノゲル調製法として現在世界的にも評価されている。特に、自己組織化ナノゲルは、タンパク質を可逆的に複合化することにより、その凝集の抑制と安定化を制御しえる、いわゆる分子シャペロン機能を発現することを見いだした。本研究では、タンパク質に対する DDS 開発にブレイクスルーをもたらす概念であることを実証する。

一方、高分子ゲルは、種々のバイオ材料として広く用いられているが、そのナノ構造が制御されたゲルの設計は、現在においても大きな課題である。我々は、ナノゲルをビルディングブロックとして集積することで、従来に例のない様々なナノゲル基盤材料(ナノゲルテクトニクスを提唱)を開発しえること、またナノゲルの動的特性を利用して種々の界面への集積制御も可能であることを明らかにし、DDSや再生医療用材料としての展開を図る。また、ナノゲルをビルディングブロックとして、有機、無機、金属、エクソソーム、細胞を含むバイオ材料との融合、複合化により、階層的な新規ハイブリッドバイオマテリアルを設計するという“ナノゲルハイブリッド工学”と呼べる新しい研究領域を開拓し、新規バイオマテリアル設計手法を確立する。これは、ナノ構造を制御したゲルや機能性界面を構築するための新しい戦略であり、新規ゲルマテリアルを設計する新しい手法でもある。

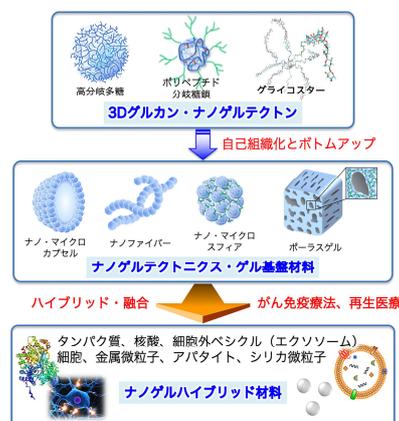


図1 ナノゲルハイブリッド材料の創製

3. 研究の方法

1) 新規機能性ナノゲルの設計と DDS 機能 (秋吉、澤田、西村)

本研究では、自己組織化ナノゲル法をさらに発展させ、新規機能性ナノゲルの開発を行う。この際、基盤となる高分子として、新たにポリアミノ酸また多糖においては酵素重合法を利用した分岐糖鎖に注目する。例えば、-1,4; -1,6-グルカンからなる球状多糖は従来の直鎖状グルカンとは異なり、糖鎖密度が高く 10nm-40nm までサイズ分布の狭い高分枝多糖(3Dグルカン)を3種の酵素を用いて合成しえるのが特徴である。3Dグルカンナノゲルは、基盤の多糖自体に3次元構造を有し、そこに新たに物理架橋点等を導入し、薬物、タンパク質、核酸などをトラップしえる3次元機能空間を構築しえることが、従来のナノゲルにはない大きな特徴である。その他の新規3Dグルカンとして、3Dポリペプチドグルカン(ポリリジン基盤分岐糖鎖)、グライコスター糖鎖を設計し、分子シャペロン機能やタンパク質、siRNAの新規ナノキャリアとしての機能評価を行う。

2) ナノゲルハイブリッド材料の開発と再生医療応用

2a) バイオ医薬品 DDS のためのナノゲル/磁気微粒子ハイブリッドの開発 (秋吉、佐々木)

疎水化した酸化鉄ナノ微粒子とナノゲルの複合化により、癌ハイパーサーミアや MRI 造影剤

として機能する磁性ハイブリッドナノゲルが作製できることを見出してきた。この知見をもとに、磁性ナノゲルを用いた磁気誘導型 DDS への応用を図る。磁気誘導を利用した細胞内デリバリー挙動について、キャリアとしての磁性ナノゲルの細胞内動態や細胞取り込み機構などについて明らかにし、細胞治療や再生医療応用を図る。

2b)再生医療用ナノゲル/バイオ材料ハイブリッド(秋吉、向井、京都府立大松田)

コレステロール置換プルラン(CHP)にアクリロイル基などの反応性基を導入した反応性 CHP ナノゲルを架橋点とする新規ゲル材料を開発し、特にサイトカインを封入したナノゲル架橋材料が再生医療で有用であることを報告してきた。本研究では、細胞やエクソソームを封入しえるマイクロスケールの機能空間を有するナノゲル架橋ポーラスゲルを設計し、骨再生医療のための新規人工細胞外マトリックスの開発を行う。連携研究者松田の開発した繊維芽細胞からダイレクト・リプログラミングにより骨芽細胞を誘導する手法を組み込んだ新規骨再生細胞治療応用を図る。

3)がん免疫療法のためのナノゲル基盤材料開発(秋吉、三重大珠玖・瀬尾)

これまでにがん抗原やがん抗原ペプチドを封入した CHP ナノゲルが、効率的に所属リンパ節の髄質マクロファージを介したキラーT細胞(CTL)誘導を起こすことを初めて明らかにしてきた。本研究では、新規ナノゲル抗原デリバリーシステムの開発とナノゲルワクチンの作用機序の詳細な検討と最適化をはかる。さらに、抗原・アジュバントナノゲル DDS と免疫チェックポイント分子標的抗体、エクソソーム、T細胞療法を取り入れ、免疫原性の低い腫瘍に対する世界初の効果的ながん免疫治療法の開発を目指す。

4. 研究成果

1) 新規機能性ナノゲルの設計とDDS機能

これまでのナノゲル設計において、直鎖状の多糖プルランを基盤とした研究を展開してきた。本研究では、分岐多糖や糖鎖ポリペプチドなどの機能性高分子を基盤とする新規機能性ナノゲルの設計とDDS機能に取り組んだ。分岐酵素などの三種類の酵素により合成される分子量の制御された数種類(12万(直径-10nm), 69万(直径-20nm), 250万(直径-30nm), 650万(直径-40nm))の超分岐性3Dグルカン(江崎グリコ提供)に着目した。この3Dグルカン(GD)に会合因子としてアルキル基を導入した3Dグルカンナノゲルの合成法を確立した。その樹状構造特性に起因するタンパク質との効率的な包接とその細胞内への送達を可能にする新規なタンパク質デリバリーナノキャリアとして機能しえることを見出した。(Biomaterials Sci., 7, 1617(2019)) また、-1,4-glucanを主鎖に持ち、側鎖にキシロース、ガラクトースから成る分岐多糖であるキシログルカン(XG)にコレステロールを導入したCHXGが100nm程度のナノゲルを形成し、タンパク質や疎水性低分子と複合化し得ることや肝細胞特異的な認識性を示すことを明らかにした。(J. Biomaterials Sci, Polym. Edt., 28, 1183(2017))

コレステロール置換ポリリジン(ChPLL)を基盤にして、酵素重合のためのプライマーであるオリゴ糖を導入したオリゴ糖ポリペプチドナノゲルを設計した。このナノゲルに対して、ホスホリラーゼと分岐酵素のタンデム重合を行うことで、内部にカチオン性領域を有する分岐糖鎖ペプチドナノゲルの合成法を確立した。このナノゲルは、内部にsiRNAを安定に取り込み核酸ナノキャリアとして優れた機能を発揮し、さらに生体内のアミラーゼなどの酵素に反応して細胞との相互作用を制御しえる、新規酵素応答性ナノキャリアであることが明らかになった。

(Biomacromolecules, 18, 3913(2017)) また、ホウ素クラスターを導入したプルランからなる新規なナノゲルを開発し、EPR効果によりがん¹に集積しえ、ホウ素中性子療法に適用しえる機能性ナノゲルであることも明らかにした。(Biochem. Biophys. Res. Commun., 483, 147 (2017), Chem. Lett., 46, 513(2017))

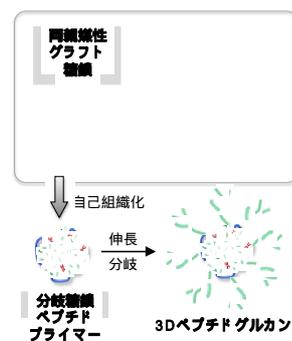


図2 ペプチドナノゲル

種々の糖鎖ポリマーの設計を検討している中で、温度応答性ポリプロピレンオキシド(PP0)末端にオリゴ糖を有する両親媒性糖鎖ポリマーが、水中でサイズの揃った熱誘起ポリマーベシクルを形成することを見出した。このベシクルは、低分子透過性を有し、酵素などの高分子は安定に保持した。酵素封入ベシクルは、外部から基質を内部の酵素に供給でき、酵素反応生成物を外部に放出できる機能を持つことが分った。さらに、 β -ガラクトシダーゼ封入ベシクルを、血中投与すると生体内のがん組織周囲に集まり、その場でプロドラッグを抗がん剤へと変換し、優れた抗腫瘍効果を示すDDSナノファクトリーとして機能しえることを明らかにした。(Adv. Materials, 29, 1702406(2017)) このポリマーベシクルの水溶性物質の透過は、PP0二分子膜中に結合した水分子の形成する相に起因することも明らかにした。(Macromolecules, 53, 7546 (2020)) また、糖鎖水酸基とOxa-michael反応により分子間架橋しえるDivinyl sulfoneが、両親媒性糖鎖ポリマーからなる糖鎖ポリマーベシクルを安定化させることを明らかにした。(Macromol. Rapid Commun., 39, 1800384(2018))

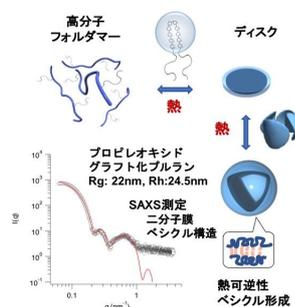


図3 糖鎖高分子ベシクル

PP0末端に糖鎖の代わりオリゴアスパラギン酸を導入したアニオン性PP0は、同様にポリマーベシクルを形成し、カチオン性分子を選択的に透過すること、また、リン脂質二分子膜ベシクルに組み込まれ、人工チャネル膜タンパク質として機能することを見出した。(J. Am. Chem. Soc., 142, 1, 154 (2020)) さらに、PP0を部分的に導入したPP0グラフト化プルラン多糖が、プルラン鎖のフォールディングにより、温度可逆的にポリマーベシクルを形成、また、濃度依存的にベシクルのサイズを制御し得る新規な現象を見出した。(J. Am. Chem. Soc., 142, 27, 11784(2020))

2) ナノゲルハイブリッド材料の開発と再生医療応用

2a) ナノゲル/磁気微粒子ハイブリッドの開発

疎水化した酸化鉄ナノ微粒子とCHPナノゲルの複合化により、分子シャペロン機能を有する磁性ハイブリッドナノゲルが作製できることを見出してきた。(Angew. Chem. Int. Ed. 55, 11377 (2016)) 表面を疎水化した直径20 nm程度の酸化鉄ナノ粒子分散液とCHPナノゲル溶液を混合することによって、安定で単分散な磁気誘導型ナノゲルを調製し、磁気誘導によってタンパク質を細胞内に導入することが可能である。本研究では、磁性ナノゲルシャペロンを担がんマウス血中に投与し、がん組織表面に磁場をおくことでがん組織への集積が認められ、磁気誘導型がん治療の有用性を明らかにした。さらに、がん組織下への磁性ナノゲルシャペロンの局所投与と磁気誘導によるがん組織周辺ミクロ環境を破壊する新規がん治療法を開発した。(Adv. Healthcare Mater., in press) また、磁気誘導型ナノゲルにより、筋芽細胞分化因子(myo-D)を脂肪由来幹細胞(ADSC)に導入し、筋組織再生医療への応用について検討した。ADSCに対し、myo-Dを複合化させた磁性ナノゲル法による分化誘導を行なった細胞を回収してスフェロイドを作成し、ヌードマウス舌へ移植実験を行った。その結果、磁性ナノゲルによってmyo-Dの効率的な導入が行われ、舌筋組織再生への応用の可能性が示唆された。

2b) 再生医療用ナノゲル/バイオ材料ハイブリッド これまでに、凍結法により細胞サイズのポアを有するナノゲル架橋ポーラスゲルを開発し、再生医療応用を行ってきた。(Advanced Healthcare Materials, 23(7), 1800729 (2018)) 東京医科歯科大歯学部との共同研究により、ナノゲル架橋ポーラスゲルは、舌筋組織再生スキャホールドとして有効に機能することをマウス動物実験で明らかとした。(J. Biomaterials Science, Polymer ed., 31, 1254 (2020))

松田ら(京都府立医大)との共同研究により、ナノゲル架橋ポーラスゲルに繊維芽細胞を封入し、ダイレクト・リプログラミングにより比較的大量に誘導骨芽細胞を誘導することに成功し、これまで治療が難しかった中規模から大規模な顎骨骨欠損骨再生治療を可能にする新規な手法を開発した。(Sci. Rep., 8, 15284 (2018)、特願2018-158931) また、本手法を用いることで、従来の足場材料と比べて、本来の骨とより類似の構造を有していることも分かった。(MATERIALS, 13, 4275 (2020))

トルコ共和国コチ大学のSeda Kizilel准教授との共同研究で、アクリロイル基を導入した疎水化プルランCHPからなるナノゲルに血管内皮細胞増殖因子であるVEGFを複合化させ、PEGDAおよび光架橋剤を用いてナノゲル架橋ゲルの調製を行い、膵島細胞をゲル内部に担持する手法を開発した。ゲル内部に膵島細胞を保持し、VEGF徐放により血管新生を促進することで、膵島細胞移植による糖尿病治療時の膵島細胞の生体内での生存率向上およびインスリン産生機能の安定化が得られた。(ACS Biomat. Sci. & Eng., 3, 370(2017), Macromol. Biosci., 18, 1800001(2018))

2c) ナノゲル/エクソソームハイブリッド 免疫細胞の一つのキラーT細胞から産生されるCD8T-Cellエクソソームには、間葉系の細胞で構成されるがん間質の除去作用があり、がん細胞の悪性化や転移を抑える働きがあるという現象を初めて見出した。(Nature Commun., 9, 435(2018)) また、間葉系幹細胞由来のエクソソーム(MSCエクソソーム)をレクチンアレイ解析により糖鎖プロファイリングを行う新規手法を開発し、このMSCエクソソームは表層にシアラ酸が多く提示されており、糖鎖認識により細胞に取り込まれることを明らかにした。(Biochem. Biophys. Res. Commun., 491, 701 (2017))

一方で、エクソソームをいかに効率よく細胞系に導入するかが課題として挙げられている。本研究では、エクソソーム表面を機能性ナノゲルで修飾するハイブリッドエクソソーム構築の新たな手法を提案した。エクソソームとCHPにアミノ基を修飾したアミノ基修飾CHP (CHPNH₂)を混合するだけでエクソソーム表面にナノゲルを複合化し得ること、ハイブリッド化することで細胞への取り込みが促進されることを明らかとした。また、ハイブリッドがエクソソームのバイオ機能を維持していることも確認された。(Biomater. Sci., 8, 619-630 (2020))また、エクソソームと磁性ナノゲルを混合することで容易に複合化することを明らかとし、この複合体に磁場を印加することでエクソソームのみを添加した場合に比べ10倍以上と極めて高い効率で標的細胞へとエクソソームを送達することに成功した。(Bioconjugate Chem., 30, 2150 (2019))

3) がん免疫療法のためのナノゲル基盤材料開発

これまでに三重大医学部珠玖教授グループと共同で、多糖ナノゲルを利用したがんワクチン療法を検討してきた。課題として1)がん特異的キラーT細胞(CTL)の効率的な誘導のための抗原やアジュバントデリバリー、2)免疫抑制効果の解除などの重要性が明らかになってきた。本研究では、CTLの効率的な誘導のための新規ナノゲルキャリア設計として、アニオン性のCHPナノゲルや従来の主鎖骨格が異なる直鎖多糖であるプルランと違って、分岐多糖であるクラスタードキストリン(CDex)の疎水化多糖ナノゲル(CH-CDex)を用い、抗原デリバリー機能を検討した。その結果、CHPナノゲルより小粒子径を示すCH-CDexナノゲルやアニオン性のCHPナノゲルを用いるとリンパ節への効率的な抗原送達やリンパ節内で取り込まれる細胞の制御が可能で、より強い細胞性免疫を誘導するがん治療ワクチンとして機能することが示された。(Sci. Rep. 8, 16464 (2018), Biomacromolecules, 21, 621(2020))また、CHPナノゲルワクチンとがん組織での免疫抑制効果の解除の機能を有する免疫チェックポイント抗体(PD-1抗体)を併用することで高い腫瘍拒絶効果が得られることを明らかにした。(RSC Advance, 10, 8074(2020))

三重大学珠玖教授との共同研究により、がん組織に存在する腫瘍関連マクロファージが不活性状態にあり抗原提示機能を発揮していないことが、がんが免疫チェックポイント阻害薬に抵抗性になる原因の一つである可能性を明らかにした。さらに、CHPナノゲルを用いてがん抗原ペプチドを腫瘍関連マクロファージに選択的に送達し、その抗原提示機能を人為的に誘発したところ、がん内部が炎症性環境になり、免疫療法に抵抗性であったがんを感受性に変換できることを明らかとした。本研究のナノゲルを用いた腫瘍関連マクロファージの機能制御技術を用いることで免疫療法抵抗性のがん治療成績の向上を実現できる可能性を見出した。(J. Clinical Investigation, 129(3), 1278 (2019))

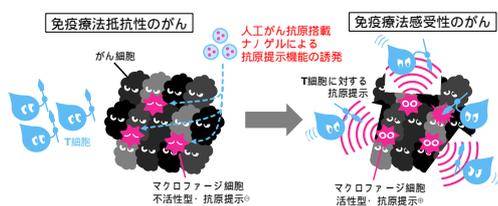


図4 ナノゲルワクチンによる腫瘍微小環境制御

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計33件（うち査読付論文 32件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Miura Risako, Sawada Shin-ichi, Mukai Sada-atsu, Sasaki Yoshihiro, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 21
2. 論文標題 Antigen Delivery to Antigen-Presenting Cells for Adaptive Immune Response by Self-Assembled Anionic Polysaccharide Nanogel Vaccines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 621 ~ 629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.9b01351	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, Hirose Shin, Sasaki Yoshihiro, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 142
2. 論文標題 Substrate-Sorting Nanoreactors Based on Permeable Peptide Polymer Vesicles and Hybrid Liposomes with Synthetic Macromolecular Channels	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 154 ~ 161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.9b08598	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 Sawada Shin-ichi, Sato Yuko T., Kawasaki Riku, Yasuoka Jun-ichi, Mizuta Ryosuke, Sasaki Yoshihiro, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 8
2. 論文標題 Nanogel hybrid assembly for exosome intracellular delivery: effects on endocytosis and fusion by exosome surface polymer engineering	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomaterials Science	6. 最初と最後の頁 619 ~ 630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9bm01232j	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 Miura Risako, Sawada Shin-ichi, Mukai Sada-atsu, Sasaki Yoshihiro, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 10
2. 論文標題 Synergistic anti-tumor efficacy by combination therapy of a self-assembled nanogel vaccine with an immune checkpoint anti-PD-1 antibody	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 8074 ~ 8079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9ra10066k	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 -

1. 著者名 Kinoshita Naoya, Sasaki Yoshihiro, Marukawa Eriko, Hirose Ryo, Sawada Shin-ichi, Harada Hiroyuki, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 31
2. 論文標題 Crosslinked nanogel-based porous hydrogel as a functional scaffold for tongue muscle regeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition	6. 最初と最後の頁 1254 ~ 1271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09205063.2020.1744246	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, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 31
2. 論文標題 Artificial Molecular Chaperone Systems for Proteins, Nucleic Acids, and Synthetic Molecules	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 1259 ~ 1267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.0c00133	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, Shishi Shen, Sasaki Yoshihiro, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 142
2. 論文標題 Thermoresponsive Polysaccharide Graft Polymer Vesicles with Tunable Size and Structural Memory	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 11784 ~ 11790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c02290	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, de Campo Liliana, Iwase Hiroki, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 53
2. 論文標題 Determining the Hydration in the Hydrophobic Layer of Permeable Polymer Vesicles by Neutron Scattering	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Macromolecules	6. 最初と最後の頁 7546 ~ 7551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.macromol.0c01261	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 Adachi Tetsuya, Boschetto Francesco, Miyamoto Nao, Yamamoto Toshiro, Marin Elia, Zhu Wenliang, Kanamura Narisato, Tahara Yoshiro, Akiyoshi Kazunari, Mazda Osam, Nishimura Ichiro, Pezzotti Giuseppe	4. 巻 13
2. 論文標題 In Vivo Regeneration of Large Bone Defects by Cross-Linked Porous Hydrogel: A Pilot Study in Mice Combining Micro Tomography, Histological Analyses, Raman Spectroscopy and Synchrotron Infrared Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 4275 ~ 4275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma13194275	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, Nakamura Yusuke, Kinoshita Naoya, Yamamoto Katsuhiko, Sasaki Yoshihiro, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 3
2. 論文標題 Biocatalytic Hybrid Films Self-Assembled from Carbohydrate Block Copolymers and Polysaccharides for Enzyme Prodrug Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Applied Bio Materials	6. 最初と最後の頁 8865 ~ 8871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsbm.0c01174	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, Sumi Naoki, Koda Yuta, Sasaki Yoshihiro, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 10
2. 論文標題 Intrinsically permeable polymer vesicles based on carbohydrate-conjugated poly(2-oxazoline)s synthesized using a carbohydrate-based initiator system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Polymer Chemistry	6. 最初と最後の頁 691 ~ 697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8py01502c	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 Takeda Shigeo, Nishimura Tomoki, Umezaki Kaori, Kubo Akiko, Yanase Michiyo, Sawada Shin-ichi, Sasaki Yoshihiro, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 7
2. 論文標題 Synthesis and function of amphiphilic glucan dendrimers as nanocarriers for protein delivery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomaterials Science	6. 最初と最後の頁 1617 ~ 1622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8bm01627e	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 Sasaki Yoshihiro, Tsuchido Yuji, Yoshimura Takahiro, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 5
2. 論文標題 Nanogelation and Thermal Stabilization of Enzyme by Vitamin B6-Bearing Polysaccharide as Biocrosslinker	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Biomaterials Science & Engineering	6. 最初と最後の頁 5752 ~ 5758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsbmaterials.9b00026	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 Horiguchi Satoshi, Adachi Tetsuya, Rondinella Alfredo, Boschetto Francesco, Marin Elia, Zhu Wenliang, Tahara Yoshiro, Yamamoto Toshiro, Kanamura Narisato, Akiyoshi Kazunari, Pezzotti Giuseppe, Mazda Osam	4. 巻 99
2. 論文標題 Osteogenic response of mesenchymal progenitor cells to natural polysaccharide nanogel and atelocollagen scaffolds: A spectroscopic study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Materials Science and Engineering: C	6. 最初と最後の頁 1325 ~ 1340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msec.2019.02.043	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 Mizuta Ryosuke, Sasaki Yoshihiro, Kawasaki Riku, Katagiri Kiyofumi, Sawada Shin-ichi, Mukai Sada-atsu, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 30
2. 論文標題 Magnetically Navigated Intracellular Delivery of Extracellular Vesicles Using Amphiphilic Nanogels	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 2150 ~ 2155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.9b00369	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 Nagasawa Yuya, Kiku Yoshio, Sugawara Kazue, Hirose Aya, Kai Chiaki, Kitano Nana, Takahashi Toshihiko, Nochi Tomonori, Aso Hisashi, Sawada Shin-ichi, Akiyoshi Kazunari, Hayashi Tomohito	4. 巻 15
2. 論文標題 Staphylococcus aureus-specific IgA antibody in milk suppresses the multiplication of S. aureus in infected bovine udder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Veterinary Research	6. 最初と最後の頁 286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12917-019-2025-3	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, Sumi Naoki, Mukai Sada-atsu, Sasaki Yoshihiro, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 7
2. 論文標題 Supramacromolecular injectable hydrogels by crystallization-driven self-assembly of carbohydrate-conjugated poly(2-isopropylloxazoline)s for biomedical applications	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Materials Chemistry B	6. 最初と最後の頁 6362 ~ 6369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9tb00918c	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 Koda Yuta, Takahashi Daiki, Sasaki Yoshihiro, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 2
2. 論文標題 Amphiphilic Poly[poly(ethylene glycol) methacrylate]s with OH Groups in the PEG Side Chains for Controlling Solution/Rheological Properties and toward Bioapplication	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Applied Bio Materials	6. 最初と最後の頁 1920 ~ 1930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsabm.8b00836	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. Muraoka, N. Seo, T. Hayashi, Y. Tahara, K. Fujii, I. Tawara, Y. Miyahara, K. Okamori, H. Yagita, S. Imoto, R. Yamaguchi, M. Komura, S. Miyano, M. Goto, S. Sawada, A. Asai, H. Ikeda, K. Akiyoshi, N. Harada, H. Shiku,	4. 巻 129
2. 論文標題 Antigen Delivery Targeting Tumor-Associated Macrophages Overcomes Tumor Immune Resistance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Clin. Invest.	6. 最初と最後の頁 1278-1294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 S. Takeda, T. Nishimura, K. Umezaki, A. Kubo, M. Yanase, S. Sawada, Y. Sasaki, K. Akiyoshi	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Synthesis and function of amphiphilic glucan dendrimers as nanocarriers for protein delivery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomater. Sci.	6. 最初と最後の頁 いんさつ
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8bm01627e	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. Miura, Y. Tahara, S. Sawada, Y. Sasaki, *K. Akiyoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Structural effects and lymphocyte activation properties of self-assembled polysaccharide nanogels for effective antigen delivery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 16464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Y. Hashimoto, S. Mukai, Y. Sasaki, K. Akiyoshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Nanogel Tectonics for Tissue Engineering: Protein Delivery Systems with Nanogel Chaperones	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Adv. Healthc. Mater.	6. 最初と最後の頁 e1800729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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. Sato, K. Yamamoto, S. Horiguchi, Y. Tahara, K. Nakai, S. Kotani, F. Oseko, G. Pezzotti, T. Yamamoto, T. Kishida, N. Kanamura, K. Akiyoshi, O. Mazda	4. 巻 8
2. 論文標題 Nanogel tectonic porous 3D scaffold for direct reprogramming fibroblasts into osteoblasts and bone regeneration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 15284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 T. Nishimura, K. Akiyoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Amylose engineering: phosphorylase-catalyzed polymerization of functional saccharide primers for glycomaterials	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 WIREs Nanomed Nanobiotechnol,	6. 最初と最後の頁 e1423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/wnan.1423	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 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 T. Nishimura, A. Yamada, K. Umezaki, S. Sawada, S. Mukai, Y. Sasaki, K. Akiyoshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Self-assembled Polypeptide Nanogels with Enzymatically Transformable Surface as an siRNA 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 T. Bal, D. C. Oran, Y. Sasaki, K. Akiyoshi, S. Kizilel	4. 巻 印刷中
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 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 三浦理紗子、秋吉一成	4. 巻 49
2. 論文標題 ナノゲルを用いたワクチンのDDS	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 9-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 2017年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun	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 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 2017年
3. 雑誌名 Chem. Lett.	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) 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 -

1. 著者名 S. Sawada, H. Yukawa, S. Takeda, Y. Sasaki, K. Akiyoshi	4. 巻 印刷中
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 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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. Katagiri, S. Mukai, S. Sawada, K. Akiyoshi	4. 巻 55
2. 論文標題 Magnetically guided protein transduction by hybrid of nanogel chaperone with iron oxide nanoparticles	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 11377-11381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201602577	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 -

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 19件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 秋吉一成
2. 発表標題 糖鎖を基軸とするエクソソームの多様性解析
3. 学会等名 日本分析化学会第69 年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋吉一成
2. 発表標題 ナノゲル工学と分子シャペロン機能工学: バイオ材料の設計と医療応用
3. 学会等名 関東高分子若手研究会2020 秋の講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋吉一成
2. 発表標題 糖鎖基盤自己組織化ナノマテリアルの設計と医療応用
3. 学会等名 2020年度北陸地区講演会と研究発表会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋吉一成
2. 発表標題 エクソソームの多様性解析とDDS応用
3. 学会等名 日本薬学会第141年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋吉一成
2. 発表標題 新規バイオナノトランスポーターの創製と医療応用
3. 学会等名 関大メディカルポリマーシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋吉一成
2. 発表標題 糖鎖を基軸とするエクソソームの多様性解析と生体応答・制御
3. 学会等名 第17回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazunari Akiyoshi
2. 発表標題 Self-assembly of Glyco-based Polymers (Nanogels and Vesicles) for Biomedical Applications
3. 学会等名 Okinawa Colloids 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazunari Akiyoshi
2. 発表標題 Exosome engineering and Glyco engineering
3. 学会等名 International Symposium on Bio-CHAINS from Single Molecules to Highly Organized Systems (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazunari Akiyoshi
2. 発表標題 Self-assembly of glyco-based polymers (Nanogels and Vesicles) for Protein Delivery and Immunotherapy
3. 学会等名 13th International Symposium on Frontiers in Biomedical Polymers FBPS2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Akiyoshi
2. 発表標題 Self-assembly systems of Glyco-polymers for biomedical application, 12th SPSJ International Polymer Conference (IPC2018)
3. 学会等名 Self-assembly systems of Glyco-polymers for biomedical application, 12th SPSJ International Polymer Conference (IPC2018), Hiroshima, Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Akiyoshi
2. 発表標題 Carbohydrate-conjugated polymer vesicles for biomedical applications: Enzyme nanoreactor for therapeutic nanofactory
3. 学会等名 KIFEE Symposium (KIFEE-10), Trondheim, Norway (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Akiyoshi
2. 発表標題 Self-assembly of glyco-based polymers for protein delivery systems
3. 学会等名 Biointerfaces International Conference 2018, Zurich, Switzerland (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋吉一成
2. 発表標題 ナノゲルを用いたワクチンDDS
3. 学会等名 第33回日本DDS学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazunari Akiyoshi
2. 発表標題 Self-Assembled Nanogels as Vaccine Delivery Systems
3. 学会等名 2017 MRS SPRING MEETING & EXHIBIT (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazunari Akiyoshi
2. 発表標題 Functional Self-assembled Glyco-based Materials for Biomedical Applications
3. 学会等名 19th European Carbohydrate Symposium EUROCARB (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 秋吉 一成
2. 発表標題 新規バイオナノトランスポーターの設計と医療応用
3. 学会等名 第53回薬剤学懇談会研究討論会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kazunari Akiyoshi
2. 発表標題 Development of new bio-nanotransporters for biologics DDS
3. 学会等名 12th France-Japan Drug Delivery Systems Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kazunari Akiyoshi
2. 発表標題 Nanogel Techtonics for Biomedical Application
3. 学会等名 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS2016)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 秋吉一成
2. 発表標題 ナノゲルハイブリッド工学による新規バイオ材料の開発
3. 学会等名 「文科省新学術領域研究平成24-28年度領域代表中條善樹 元素ブロック高分子材料の創出」第9回公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 多孔質三次元細胞培養足場材料及びその製造方法	発明者 佐藤,山本,堀口,田原,山本,岸田,秋吉,松田	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-043297	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
研究分担者	珠玖 洋 (Shiku Hiroshi) (80154194)	三重大学・医学系研究科・寄附講座大学教員 (14101)	

	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
研究協力者	佐々木 善浩 (Yoshihiro Sasaki)		
研究協力者	澤田 晋一 (Sawada Shin-ichi)		
研究協力者	西村 智貴 (Nishimura Tomoki)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------