

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 9 月 8 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H00769

研究課題名(和文) 分子ロボティクスによる糖尿病モデルマウス血糖値制御法の研究

研究課題名(英文) A study on molecular robotics blood glucose level control method with NOD mice

研究代表者

小長谷 明彦 (KONAGAYA, Akihiko)

東京工業大学・情報理工学院・特任教授

研究者番号：00301200

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,800,000円

研究成果の概要(和文)：当該期間において、フェニルボロン酸誘導体を用いたグルコース応答性分子を開発し、グルコース応答性分子を表面に持つリポソーム凝集体を開発し、DNAナノ構造を用いたリポソーム裏打ち骨格構造を開発し、血流を模擬したマイクロ流路を用いてリポソーム凝集体のグルコース応答 *in vitro* 実験を行い、ペプチドホルモン放出のためのDNAチャンネル構造体を開発し、糖尿病マウスの開発とマウスに投与したリポソーム凝集体の量子ドットによる *in vivo* 近赤外線蛍光イメージングデータの観測実験を行い、リポソーム凝集体の開口に関する理論モデルの構築と分子動力学シミュレーションによる構造安定性解析を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

分子人工膵島細胞の基盤技術を確立し、血流を模したマイクロ流路を用いた *in vitro* 実験でのリポソーム凝集体の滞留およびグルコース応答分子の機能を確認した。また、マウスを用いた *in vivo* 実験においてリポソーム凝集体の近赤外線蛍光イメージングにも成功した。コロナ禍により糖尿病マウスへの移植実験までは到達できなかったが、本研究により分子人工膵島細胞の実現可能性については十分実証できたと考える。

これまでに、情報計算生物(CBI)学会、日本生体医工学会、人工知能学会などにおいて、シンポジウムや研究会を開催し、医薬分野からも革新的な創薬モダリティ技術として注目を集めている。

研究成果の概要(英文)：In the artificial molecular pancreatic islets project, we have developed: a) phenylboronic acid derivatives capable of showing glucose responsiveness (which are incorporated into liposome membrane of liposome aggregation) b) DNA frame structure coating and supporting liposome, c) glucose response *in vitro* assay of liposome aggregates with a microchannel simulating blood flow, d) DNA channel structures for emitting peptide hormones, e) mouse *in vivo* infrared light fluorescence imaging of liposome aggregates with quantum dots in addition to diabetic mice, theory and molecular dynamics simulation of liposome aggregate explosion.

Due to the business trip restriction caused by coronavirus disaster, we could not achieved *in vivo* assay of liposome aggregate with diabetic mice including transportation of liposome aggregate to the diabetic mice, blood glucose level control experiment with hypodermic glucose solution injection and *in vivo* infrared light fluorescence imaging, to name a few.

研究分野：知能情報学

キーワード：分子ロボティクス DNAコンピュータ 糖尿病

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病医療、特に、1型糖尿病では血中糖濃度の制御が難しく、インスリン注射でも血中糖濃度のバラつきが大きいことが、生活の質(QOL)を維持する上で大きな問題となっている。このような1型糖尿病の根本治療の一つとして膵島移植医療が知られている。膵島移植医療では膵臓の中にあるインスリンを放出する膵島細胞を抽出し、患者の門脈に移植する。野口洋文(琉球大学)らは、これまで、日本初の心停止ドナー(2004年)、生体ドナー(2005年)、脳死ドナー(2013年)膵島移植を実施し、糖尿病治療例を多数報告していた[Matsumoto 2005, Noguchi 2006]。ただし、日本ではドナー不足により膵島移植の事例が米国などよりも少なく、また、膵島移植は高価な治療法となるため、より簡便で安価な代替治療法が求められていた。

分子人工膵島細胞は、この問題を解決のために、体内で血糖値を監視し、インスリンを放出して血糖値を制御する分子ロボット[小長谷 2019a, 小長谷 2019b]として考案された。

リポソーム合成を専門とする豊田太郎(東京大学)は、このコンセプトを感覚(グルコース検出)、知能(グルコース検出から膜張力変化への変換)、運動(ペプチドホルモン放出)の各機能を備えた多機能性リポソームで実現することを提案し、本研究が始まった。

## 2. 研究の目的

本研究は、日本社会が直面する糖尿病治療の課題に対して、分子ロボット技術[村田 2019]を用いて解決に貢献することを目的としている。膵島移植で用いられる「膵島」はインスリンを分泌する細胞などが集まった50 - 500マイクロメートルサイズの細胞の塊である。この細胞の塊が門脈から注入され肝臓の毛細血管に滞留することで膵島の働きをする。新学術領域研究「分子ロボティクス」で開発されたアメーバ型分子ロボット[小長谷 2020a]では、約10マイクロメートル程度の巨大リポソームが用いられていたが、本研究では、約200マイクロメートルのリポソーム凝集体に注目した。また、血糖値が高くなるとインスリンを放出し、低くなるとグルカゴンを放出する機能をリポソームに持たせることで、分子ロボティクスによる糖尿病モデルマウスの血糖値制御法を確立することを目指した(図1)。

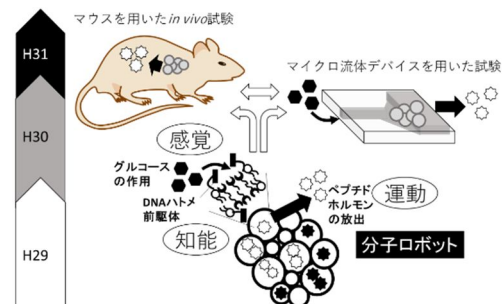


図1 分子人工膵島細胞開発の概念図

また、血糖値が高くなるとインスリンを放出し、低くなるとグルカゴンを放出する機能をリポソームに持たせることで、分子ロボティクスによる糖尿病モデルマウスの血糖値制御法を確立することを目指した(図1)。

## 3. 研究の方法

上記目的を達成するために、十分な知識と経験を持つ研究プロジェクトを組織化し、以下の方法で研究を遂行した。

### A) グルコース応答性分子の開発

本研究開発項目を達成するために、岐阜大学においては、糖濃度に応じて膜を不安定化させてペプチドホルモンを放出するための開口を形成する「グルコース応答性分子」の開発に注力し、東北大学においては、形成された開口を維持するためのDNA担持型両親媒性分子「DNAハトメ前駆体」の開発に注力した。

具体的には、「グルコース応答性分子」に関しては、既に合成したボロン酸誘導体のリポソーム導入に関する実験結果をフィードバックして、分子設計を改良した。また、グルコース濃度に対する応答能を調整するために1分子内に複数のフェニルボロン酸部位を有する分子などを候補分子として設計を進めた。

「DNAハトメ前駆体」に関しては、コレステロールとDNAを結合したDNA担持型両親媒性分子にトコフェロールなどの分子を加えることで非特異結合を抑え、さらにDNAハトメ構造の孔径を中心に再設計し、プログラムしたDNAによるリポソームからの分子透過実験を行った。

### B) 多機能性リポソーム凝集化技術の開発

本研究開発項目を達成するために、東京大学において、様々な機能性分子を配合した約200マイクロメートルサイズのリポソーム凝集体を創成する技術の確立に注力した。具体的には、東京大学で既に実績のあった両親媒性の高分子を膜組成とする水滴エマルジョンを拡充し、卓上遠心機を用いて界面通過させることでリポソーム凝集体を生成する方法ならびに血管網を模したマイクロ流体デバイスを用いたリポソーム凝集化技術の*in vitro*評価に注力した。

### C) リポソーム強化技術の開発

本研究開発項目を達成するために、東京農工大学(実施期間中に東京大学に移籍)において、リポソームが生体内で意図せず崩壊してしまうことを防ぐために、リポソーム膜との相互作用によりリポソーム強度を向上させる膜透過性調整技術として「ゼラチンカプセル形成法」ならびに「DNA細胞骨格形成法」の開発に注力した。「ゼラチンカプセル形成法」は、ゲル化する高分子とゲル化しない高分子からなる混合溶液をリポソームで覆われたマイクロ液滴とし、高分子間の相分離と脂質膜への濡れ、ゲル化を動的に制御することで、リポソーム内にゼラチンカプセルを形成する方法であり、本研究ではゼラチンカプセルの弾性と細胞サイズ依存性の解析に注力した。「DNA細胞

胞骨格形成法」は DNA ナノテクを用いてリポソーム内に裏打ち構造となる細胞骨格を構築する方法であり、本研究では力学特性と DNA 配列との相関関係の解析に注力した。

#### D) リポソーム凝集体の *in vitro* 評価実験

本研究開発項目を達成するために、北陸先端科学技術大学院大学の協力を得てマイクロ流路デバイスを作製し、東京大学においてリポソーム凝集体の顕微鏡観測とグルコースの放出量計測を行う実験に注力した。また、東北大学において、DNA オリガミを用いた DNA チャンネル構造体および DNA ハトメ構造体の設計、原子間力顕微鏡および透過型電子顕微鏡による観測を行った。

#### E) モデルマウスを用いたリポソーム凝集体の *in vivo* 評価実験

本研究開発項目を達成するために、琉球大学においてマウスの飼育および施術用実験環境の準備をすすめるとともに、名古屋大学において、量子ドットを用いた近赤外蛍光イメージングに基づくリポソーム凝集体の生体内可視化実験の準備に注力した。

分子人工膵島細胞の可能性を実証するために、モデルマウスを用いたリポソーム凝集体の *in vivo* 評価試験を行った。具体的には、リポソーム凝集体に量子ドットを用いた蛍光物質を取り込ませた後にモデルマウスに移植した。そして、多光子励起共焦点レーザー顕微鏡や超解像顕微鏡等を用いて近赤外蛍光イメージングを実施し、移植後の量子ドット内包リポソーム凝集体の動向を *in vivo* で確認した。また、リポソーム内にインスリンを入れ、糖負荷による血糖値の変動を観察する実験に備えて糖尿病モデルマウスを作成した。

#### F) リポソーム凝集体の理論およびシミュレーションシステムの開発

本研究開発項目を達成するために、神戸大学では理論モデルの構築を進め、東工大ではリポソーム凝集体の分子動力学シミュレーションに注力した。

具体的には、神戸大学ではリポソーム凝集体の膜張力に着目した理論モデルの構築を進め、外側および内側からの崩壊のしやすさの検討、モデルに基づいた数値シミュレーションを行い、凝集体の形状との関係の解析に注力した。また、理論との比較のため実験映像の画像解析を行った。東工大では、リポソームおよび DNA チャンネル構造体に関して、原子モデルの作成ならびに分子動力学による構造安定性の解析に注力した。

### 4. 研究成果

分子人工膵島細胞を構築するために、研究開発項目として、A) グルコース応答性分子の開発、B) 多機能性リポソーム凝集化技術の開発、C) リポソーム強化技術の開発、D) リポソーム凝集体の *in vitro* 評価実験、E) モデルマウスを用いたリポソーム凝集体の *in vivo* 評価実験、F) リポソーム凝集体の理論およびシミュレーションシステムの開発を進めた。最終年度は糖尿病マウスを用いたリポソーム凝集体の *in vivo* 実験と *in vivo* 評価を目指していたが、コロナウィルスの影響により出張が制限されたため、糖尿病マウスへのリポソーム凝集体の移植ならびに糖尿病モデルマウスに対するグルコース溶液を皮下注射した時の血糖値制御と投与リポソームに関するイメージングデータの収集実験は実施できなかった。当該期間中の主たる成果を以下に示す。

#### A) グルコース応答性分子の開発

本研究開発項目に関しては、岐阜大学で「グルコース応答性分子」の開発を、東北大学で「DNA ハトメ前駆体」の開発を行った。グルコース応答性有機分子の合成に関しては、リポソーム膜への親和性が高いと期待される折れ曲がった炭水素鎖に対して、グルコースとの結合力が強いことが明らかにされているフェニルポロン酸誘導体を連結させた新規のポロン酸誘導体を設計した。その合成法を検討し、純度の高い化合物を得るためのルートを確立した。

「DNA ハトメ前駆体」に関しては、三つのコレステロールにより DNA を脂質膜上に強固に固定する手法を提案し、ハイブリダイゼーションによる構造体形成を行った。また、平面脂質膜上で DNA の拡散・反応による凝集の観察実験を行い、DNA ハトメ前駆体のダイナミクスの原理を解析した。さらに、リポソーム上における DNA ハトメ構造の機能を東京大学と東北大学との共同研究で確認した。

#### B) 多機能性リポソーム凝集化技術の開発

本研究開発項目に関しては、東京大学において「リポソーム凝集化技術」の開発を行った(図 2)。本研究におけるリポソーム凝集化の技術的課題は、感覚・知能・運動を実現する機能を膜表面に持たせながら血流に耐える強度を持ち、インスリンなどの薬物をリポソーム凝集体に内包することにあった。本研究により、リポソーム凝集体が、分子変換および膜張力変換を可能とするバッファー条件でインスリンを内包でき、血清共存下で数日間にわたり徐々に膜破裂することを見出した。また、フェニルポロン酸誘導体の含有率を高め、高塩濃度で調製したリポソーム凝集体が、高血糖状態に相当する濃度のグルコース溶液にさらされることで段階的に収縮化してゆく様子を観測できた。さらに、血管網を模したマイクロ流体デバイスを用いた *in vitro* 評価では、血流に準じた速度で導入されたリポソーム凝集体がデバイス内部で滞留できることを示した。最終的に、グルコース応答性分子や DNA ハト

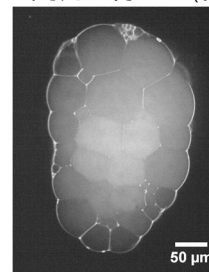


図2 リポソーム凝集体

メ分子を組み込んだリポソーム凝集体を世界で初めて構築し、グルコース応答の実験プロトコルを確立した。

### C) リポソーム強化技術の開発

本研究開発項目に関しては、東京農工大学(実施期間中に東京大学に移籍)において「ゼラチンカプセル形成法」ならびに「DNA 細胞骨格形成法」の開発を行った。ゼラチンカプセル形成法に関しては、ゼラチンゲルを内包した細胞モデルを作成し、その弾性と細胞サイズ依存性を解析し、細胞モデルの半径が約 50 マイクロメートル以下であれば、細胞と同等の弾性を付与できることを確認した。また、細胞モデルから取り出したゼラチンゲルの内部に閉じ込めた低分子が、外部へ放出可能であることも確認した。さらに、ドラッグデリバリー用カプセルとして利用可能なリポソームの作成に向けて、細胞膜外に存在する多量の生体高分子や機能制御に関わる膜内のセンサー分子の存在下で、安定に存在可能なリポソームの膜物性について解析を行った。その結果、膜外の生体高分子濃度が増すと膜の水和状態が低下すること、2分子膜内外の非対称を増すと多量の機能性分子を膜内に再構築できることを明らかにした。

また、力学的補強のために DNA ナノテクを用いてリポソーム内に細胞骨格を構築することで、医薬用リポソームとして活用可能な耐久性が得られることを確認した。さらに、特定の箇所まで、崩壊せずに到達できるリポソームの作成に向けて、DNA からなる細胞骨格モデルで支持されたリポソームに対し、その力学特性と DNA 配列との相関関係を調べ、DNA の二重らせんエンタルピーが増すにつれて力学特性が増すことを明らかにした。

### D) リポソーム凝集体の *in vitro* 評価実験

本研究開発項目に関しては、東京大学においてマイクロ流体デバイスを用いたリポソーム凝集体からのペプチドホルモン放出の *in vitro* 最適化試験を、東北大学においてペプチドホルモンを放出する DNA ナノ構造体の設計と実験を行った。

*in vitro* 最適化試験に関しては、北陸先端科学技術大学院大学の協力を得て生体内血管網を模倣したマイクロ流体デバイスを作製し、リポソームの刺激応答性を顕微鏡下で *in vitro* 試験するためのマイクロ流体デバイスの基盤技術を確認した。これにより、研究計画段階で期待していたように、グルコース刺激に応答してリポソーム凝集体からの内包分子の放出と収縮化とが連動することを示唆する結果を得ることができた。

ペプチドホルモンを放出する DNA ナノ構造体として、リポソームに 10nm スケールの穴をあける DNA チャネル構造体とリポソームが不安定化した際に生じる穿孔を維持する DNA ハトメ構造体を開発した[Kawamata2019b]。DNA チャネル構造体に関しては、DNA オリガミを複数種類設計し、原子間力顕微鏡および透過型電子顕微鏡を用いて、その構造の観察に成功した。さらに、DNA チャネル構造体のリポソーム上に局在した場合のみ、薬剤モデルとして利用している蛍光分子がリポソームの内・外に流入・流出する様子を、共焦点蛍光顕微鏡により観察することに成功した。DNA ハトメ構造体に関しては、脂質膜上での単純な凝集を確認し、DNA と脂質膜間の意図しない非特異的結合を取り除くことの重要性を明らかにした。この研究に付随して、リポソーム内における DNA オリガミや分子システムの振舞いを制御する実験にも成功した[Kawamata 2020b, Kawamata 2019a]。

### E) モデルマウスを用いたリポソーム凝集体の *in vivo* 評価実験

本研究開発項目に関しては、琉球大学において分子人工膵島細胞の *in vivo* 試験のための糖尿病マウスの作成を行い、名古屋大学において量子ドットを用いた近赤外蛍光イメージングに基づくリポソーム凝集体の生体内可視化実験を行った。コロナウィルスの影響により出張が制限されたため、最終年度に予定していた糖尿病マウスへの血糖応答性リポソームの移植ならびに糖尿病モデルマウスに対するグルコース溶液を皮下注射した時の血糖値制御と投与リポソームに関するイメージングデータの収集実験は実施できなかった。

近赤外蛍光イメージングに関しては、名古屋大学、東京大学、琉球大学との共同研究により、量子ナノ材料である量子ドット(QDs655, QDs800, Fluclair Green, Fluclair Red)を内包したリポソーム凝集体をモデルマウスに投与し、*in vivo* 蛍光イメージングを実施した。門脈のサイズに合わせリポソーム凝集体の粒径をポリカーボート製のフィルターで調整することにより、安定してリポソーム凝集体内量子ドット由来の鮮明な蛍光を確認することを確認した。また、投与された凝集体が狙い通り、肝臓に主に集積していることを確認した。さらに、グルコース溶液を皮下注射した時の血糖値上昇抑制に関してモニタリングを実施した。

糖尿病マウスに関しては、コロナ禍の影響で、リポソーム自体の移植は実施できなかったが、そのコントロールとなる膵島移植を実施し、血糖改善効果を確認することができた[Noguchi 2020]。

### F) リポソーム凝集体の理論およびシミュレーションシステムの開発

本研究開発項目に関しては、神戸大学においてリポソーム凝集体開口の理論モデルの作成を行い、東京工業大学においてリポソーム原子モデルの分子動力学シミュレーションを行った。

理論モデルに関しては、リポソーム凝集体の形状を説明する簡易的数理モデルを作成し、主にコンパートメントが2つの場合について数値シミュレーションと実験的に観察されるリポソーム凝集

体の形状を比較し、形状と膜面に働く張力との関係、および凝集体作成時の条件の違いが及ぼす影響を明らかにした。

リボソーム凝集体のシミュレーションに関しては、3コンパートメントモデル(原子数 1400 万)の分子動力学シミュレーションと DNA オリガミを用いた DNA チャンネル(原子数 47 万)の超長期全原子分子動力学シミュレーション(30.5 ナノ秒)を行った(図3)。この計算実験により、分子部品の原子モデル構築法と分子動力学シミュレーションによる構造解析法を確立した。

また、本研究は人体に分子ロボットを投与することを最終目的としていることから、分子ロボットの倫理についても JST「分子ロボット倫理」プロジェクトと連携して進めた[Yoshizawa2018, 小長谷 2020b]。



図3 リボソーム凝集体モデル (約 1400 万原子)

## 研究会・シンポジウム開催

2017.11.25, 人工知能学会合同研究会分子情報生物研究会, 「分子ロボティクスの今後の展望について」(11 件)

2018.11.23, 人工知能学会合同研究会分子情報生物研究会, 「分子ロボティクスの医薬応用への可能性を探る」(10 件)

2019.06.08, 第 58 回日本生体医工学会大会一般公開シンポジウム「分子ロボティクスの創薬応用への可能性」(5 件)

2019.11.23, 人工知能学会合同研究会分子情報生物研究会, 「分子ロボティクスの医薬応用への現状と課題」(9 件)

## 参考文献

[Azuma 2018] Ryuzo Azuma, et. al.: “All-atom molecular dynamics of film supported flat-shaped DNA origami in water”, Chem-Bio Informatics Journal, 18, pp.96-118 (2018).

[Kawamata 2017a] Takeo Uchida, et. al.: Revolving Vernier Mechanism Controls Size of Linear Homomultimer, Small, Vol. 13, No. 41, pp. 1702158 (2017).

[Kawamata 2017b] Takahiro Tomaru, et. al.: Stepping operation of a rotary DNA origami device, Chemical Communications, Vol. 53, Issue 55, pp. 7716-7719 (2017).

[Kawamata 2019a] Yusuke Sato, et. al.; Isothermal amplification of specific DNA molecules inside giant unilamellar vesicles, Chemical Communications, Vol. 55, pp. 9084-9087 (2019). DOI:10.1039/c9cc03277k

[Kawamata 2019b] 川又生吹他:筒状 DNA オリガミ構造によるリボソーム内外の分子拡散にむけて, SIG-MBI, Ygamami Campus, Keio University, Kanagawa, Japan, (November 2019).

[Kawamata 2019c] Ibuki Kawamata, et. al.: Toward molecular diffusion through liposome membrane using DNA origami structure, Japanese Society for Cell Synthesis Research 12.0, Ehime, Japan, October, 2019 [Poster selection]

[Kawamata 2020a] Yuki Suzuki, et.al.: Large deformation of a DNA origami nanoarm through the cumulative actuation of tension-adjustable modules, Angewandte Chemie International Edition, Vol. 59, Issue 15, pp. 6230-6234 (2020). DOI:10.1002/anie.201916233

[Kawamata 2020b] Taiki Watanabe, Yusuke Sato, Hayato Otaka, Ibuki Kawamata, Satoshi Murata, Shin-Ichiro M. Nomura. DNA Origami “Quick” Refolding inside of a Micron-Sized Compartment, Molecules, Vol. 25, Issue 1, pp. 8, 2020, DOI:10.3390/molecules25010008

[小長谷 2019a] 小長谷明彦:分子ロボティクスを用いた分子人工膵島細胞の実現を目指して, Precision Medicine, 2(5), pp.69-73 (2019).

[小長谷 2019b] 小長谷明彦:分子ロボットが拓く未来の創薬, MDB 技術予測レポート, 日本能率協会総合研究所 (2019).

[小長谷 2020a] 小長谷明彦:分子ロボティクス:化学エネルギーで駆動する人工物の世界を目指して, 高分子, 69(5), pp.218-222 (2020).

[小長谷 2020b] 小長谷明彦:分子ロボット倫理:分子ロボット研究開発における ELSI の実践と課題, CBI 学会誌, 8(1), 2020.

[Matsumoto 2005] Matsumoto S, et.al.: Insulin independence after living-donor distal pancreatectomy and islet allotransplantation. Lancet, May 7-13;365(9471):1642-4 (2005).

[村田 2019] 村田智(編):分子ロボティクス概論(分子のデザインでシステムを創る), CBI 学会出版 (2019).

[Noguchi 2006] Noguchi H, et.al.: Evaluation of islet transplantation from non-heart beating donors, Am J Transplant, 6(10):2476-82 (2006). PubMed PMID: 15889479.

[Noguchi 2020] Noguchi H, et.al.: Novel cell-permeable p38-MAPK inhibitor efficiently prevents porcine islet apoptosis and improves islet graft function, Am J Transplant, 20(5):1296 1308 (2020). doi:10.1111/ajt.15740

[Yoshizawa 2018] Go Yoshizawa: Responsible innovation in molecular robotics in Japan, Chem-Bio Informatics Journal, 18, pp.164-172 (2018).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Keita Abe, Ibuki Kawamata, Shin-ichiro M. Nomura, Satoshi Murata	4. 巻 accepted
2. 論文標題 Programmable reactions and diffusion using DNA for pattern formation in hydrogel medium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Systems Design & Engineering	6. 最初と最後の頁 accepted
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9ME00004F	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 Takuto Hosoya, Ibuki Kawamata, Shin-ichiro M. Nomura, Satoshi Murata	4. 巻 37
2. 論文標題 Pattern Formation on Discrete Gel Matrix based on DNA Computing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 New Generation Computing	6. 最初と最後の頁 97-111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00354-018-0047-1	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 Thanapop Rodjanpanyakul, Fumi Takabatake, Keita Abe, Ibuki Kawamata, Shin-ichiro M. Nomura, Satoshi Murata	4. 巻 97
2. 論文標題 Diffusion modulation of DNA by toehold exchange	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 52617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevE.97.052617	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 Masato Ikeda	4. 巻 51
2. 論文標題 Stimuli-responsive supramolecular systems guided by chemical reaction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Polymer Journal	6. 最初と最後の頁 371 ~ 380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41428-018-0132-9	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 Ayaka Banno, Sayuri Higashi, Aya Shibata, Masato Ikeda	4. 巻 55
2. 論文標題 Stimuli-responsive DNzyme displaying Boolean logic-gate responses	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 1959 ~ 1962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8CC09345H	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 Yukiko Hayakawa, Ayaka Banno, Hiroaki Kitagawa, Sayuri Higashi, Yukio Kitade, Aya Shibata, Masato Ikeda	4. 巻 3
2. 論文標題 Reduction-Responsive DNA Duplex Containing O6-Nitrobenzyl-Guanine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 9267 ~ 9275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.8b01177	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 Noguchi H, Miyagi-Shiohira C, Nakashima Y, Ebi N, Hamada E, Tamaki Y, Kuwae K, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M.	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Modified cell-permeable JNK inhibitors efficiently prevents islet apoptosis and improves the outcome of islet transplantation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 11082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-29481-9.	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 Noguchi H, Miyagi-Shiohira C, Nakashima Y, Ebi N, Hamada E, Tamaki Y, Kuwae K, Kitamura S, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M.	4. 巻 103(2)
2. 論文標題 A Novel Preservation Solution Containing a JNK Inhibitory Peptide Efficiently Improves Islet Yield for Porcine Islet Isolation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transplantation.	6. 最初と最後の頁 344-352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TP.0000000000002555.	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 Hamada E, Ebi N, Miyagi-Shiohira C, Tamaki Y, Nakashima Y, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Kinjo T, Noguchi H.	4. 巻 47(7)
2. 論文標題 Comparison Between Modified Extracellular-Type Trehalose-Containing Kyoto Solution and University of Wisconsin Solution in 18-Hour Pancreas Preservation for Islet Transplantation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pancreas.	6. 最初と最後の頁 e46-e47.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPA.0000000000001104.	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 Ryuzo Azuma, Sae Kishi, Greg Gutmann, Akihiko Konagaya	4. 巻 18
2. 論文標題 All-atom molecular dynamics of film supported flat-shaped DNA origami in water	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem-Bio Informatics Journal	6. 最初と最後の頁 96-118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1273/cbij.18.96	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 Xu J, Sadahira T, Kinoshita R, Li SA, Huang P, Wada K, Araki M, Ochiai K, Noguchi H, Sakaguchi M, Nasu Y, Watanabe M.	4. 巻 14(5)
2. 論文標題 Exogenous DKK-3/REIC inhibits Wnt/ -catenin signaling and cell proliferation in human kidney cancer KPK1.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncol Lett.	6. 最初と最後の頁 5638-5642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.6833.	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 Nakashima Y, Miyagi-Shiohira C, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi H.	4. 巻 9(6)
2. 論文標題 A proteome analysis of pig pancreatic islets and exocrine tissue by liquid chromatography with tandem mass spectrometry.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Islets.	6. 最初と最後の頁 159-176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19382014.2017.1389826.	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 Tomoya Tsuzuki, Marina Kabumoto, Hanae Arakawa, Masato Ikeda	4. 巻 15
2. 論文標題 Effect of carbohydrate structures on the hydrogelation ability and morphology of self-assembled structures of peptide-carbohydrate conjugates in water	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Org. Biomol. Chem.	6. 最初と最後の頁 4595-4600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7OB00816C	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 Noguchi H, Sugimoto K, Miyagi-Shiohira C, Nakashima Y, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi Y.	4. 巻 7(1)
2. 論文標題 RCAN-11R peptide provides immunosuppression for fully mismatched islet allografts in mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 3043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-02934-3.	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 Murakami T, Saitoh I, Sato M, Inada E, Soda M, Oda M, Domon H, Iwase Y, Sawami T, Matsueda K, Terao Y, Ohshima H, Noguchi H, Hayasaki H.	4. 巻 81
2. 論文標題 Isolation and characterization of lymphoid enhancer factor-1-positive deciduous dental pulp stem-like cells after transfection with a piggyBac vector containing LEF1 promoter-driven selection markers.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arch Oral Biol.	6. 最初と最後の頁 110-120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2017.04.033.	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 Noguchi H, Miyagi-Shiohira C, Nakashima Y.	4. 巻 19(4)
2. 論文標題 Induced Tissue-Specific Stem Cells and Epigenetic Memory in Induced Pluripotent Stem Cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 pii: E930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19040930.	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 Sakai Atsushi, Murayama Yoshihiro, Fujiwara Kei, Fujisawa Takahiro, Sasaki Saori, Kidoaki Satoru, Yanagisawa Miho	4. 巻 4
2. 論文標題 Increasing Elasticity through Changes in the Secondary Structure of Gelatin by Gelation in a Microsized Lipid Space	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Central Science	6. 最初と最後の頁 477 ~ 483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscentsci.7b00625	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

〔学会発表〕 計23件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 小田敦士, 柳澤実穂
2. 発表標題 膜接着リポソームにおける膜張力と分子拡散の相関
3. 学会等名 第17回関東ソフトマター研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柳澤実穂
2. 発表標題 DNAナノテクを用いた細胞モデルの力学的制御
3. 学会等名 第67回人工知能学会分子生物情報研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 篠原千加子, 酒井淳, 柳澤実穂
2. 発表標題 DNA骨格による細胞モデルの自在な力学的特性の制御
3. 学会等名 第5回サイボウニクス研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川又生吹
2. 発表標題 基礎から学ぶ DNAナノ構造体の設計
3. 学会等名 分子口ボ若手会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ibuki Kawamata
2. 発表標題 Programming DNA reaction-diffusion system for pattern formation in hydrogel medium
3. 学会等名 Shaping Self-Assembled Mesoscale (Bio)Materials with Microengineering (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ibuki Kawamata, Thanapop Rodjanapanyakul, Fumi Takabatake, Keita Abe, Shin-ichiro M. Nomura, Satoshi Murata
2. 発表標題 Modulating diffusion speed of DNA by toehold exchange
3. 学会等名 The 45th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (ISNAC 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩淵 祥重, 片山 航一郎, 川又 生吹, 鈴木 勇輝, 村田 智, 野村 M.慎一郎
2. 発表標題 DNAオリガミを用いて膜に穴を開ける: 12 nm人工チャネルの設計と機能評価
3. 学会等名 第85回形のシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shoji Iwabuchi, Koichiro Katayama, Ibuki Kawamata, Yuki Suzuki, Satoshi Murata, Shin-ichiro M. Nomura, "Making pores on biomembrane using DNA origami"
2. 発表標題 Design and evaluation of 12 nm artificial channel
3. 学会等名 CBI学会2018年大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shoji Iwabuchi, Koichiro Katayama, Ibuki Kawamata, Yuki Suzuki, Satoshi Murata, Shin-ichiro M. Nomura
2. 発表標題 Design and construction of DNA origami with large pore structure for transmembrane transportation
3. 学会等名 「細胞を創る」研究会11.0
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩淵 祥重, 片山 航一郎, 川又 生吹, 鈴木 勇輝, 村田 智, 野村 M.慎一郎
2. 発表標題 サイズ選択を可能にするポア構造を有するDNAオリガミの設計と構築
3. 学会等名 第2回分子ロボティクス年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田将
2. 発表標題 自律性をもった超分子ナノ構造体の創製
3. 学会等名 第65回SIGMBI: 分子ロボティクスの今後の展望について
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田将
2. 発表標題 化学反応を起点に刺激に応答する超分子システム
3. 学会等名 第67回高分子学会年次大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masato Ikeda
2. 発表標題 Bioinspired supramolecular nanofiber
3. 学会等名 N.I.C.E Conference 2018 (4th International Conference on Bioinspired and Biobased Chemistry and Materials) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梅田民樹
2. 発表標題 ベクシル凝集体の形状の数値モデルによる解析
3. 学会等名 人工知能学会合同研究会2018 分子生物情報研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小長谷明彦
2. 発表標題 分子ロボティクス：これまでの成果と将来構想
3. 学会等名 CBI学会第394回CBI学会講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小長谷明彦
2. 発表標題 分子ロボットを "Beyond the Pill" の視点から考える
3. 学会等名 人工知能学会合同研究会2018 分子生物情報研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小長谷明彦
2. 発表標題 分子ロボット創薬への道
3. 学会等名 人工知能学会第68回分子生物情報研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒井淳、村山能宏、藤原慶、木戸秋悟、柳澤実穂
2. 発表標題 脂質膜ミクロ閉じ込めが誘起するゼラチンゲルの弾性及び構造変化
3. 学会等名 日本物理学会第73回年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柳澤 実穂
2. 発表標題 粘弾性溶液を内包した細胞膜モデルの膜変形や拡散挙動
3. 学会等名 日本物理学会2017年秋季大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Chiho Watanabe, Miho Yanagisawa
2. 発表標題 Micrometric Confinement Induces Anomalous Diffusion in Semi-dilute Polymer Solution
3. 学会等名 International Symposium on Fluctuation and Structure out of Equilibrium 2017 (SFS2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Atsushi Sakai, Yoshihiro Murayama, Saori Sasaki, Takahiro Fujisawa, Satoru Kidoaki, Miho Yanagisawa
2. 発表標題 Effect of lipid membrane on elasticity of microgel prepared inside the lipid droplet
3. 学会等名 International Symposium on Fluctuation and Structure out of Equilibrium 2017 (SFS2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 梅田民樹
2. 発表標題 タンパク質によるリポソームの変形の数値シミュレーション
3. 学会等名 人工知能学会合同研究会2017 分子生物情報研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 池田 将
2. 発表標題 環境を感知して形を変える分子系
3. 学会等名 第64回SIGMBI
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 分子ロボティクス研究会	4. 発行年 2019年
2. 出版社 CBI学会出版	5. 総ページ数 302
3. 書名 分子ロボティクス概論	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京大学大学院 総合文化研究科先進科学研究機構 / 広域科学専攻 相關基礎科学系柳澤研究室  <a href="https://sites.google.com/g.ecc.u-tokyo.ac.jp/yanagisawa-lab/">https://sites.google.com/g.ecc.u-tokyo.ac.jp/yanagisawa-lab/</a>          岐阜大学工学部化学・生命工学科 池田研究室  <a href="http://www1.gifu-u.ac.jp/~mb_chem1/IkedaGroup/index.html">http://www1.gifu-u.ac.jp/~mb_chem1/IkedaGroup/index.html</a>          小長谷研究室 分子ロボット創薬  <a href="http://konagaya-lab.com/jp/?page_id=1010">http://konagaya-lab.com/jp/?page_id=1010</a></p>
---

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	池田 将  (IKEDA Masato)  (20432867)	岐阜大学・工学部・教授    (13701)	
研究分担者	湯川 博  (YUKAWA Hiroshi)  (30634646)	名古屋大学・未来社会創造機構・特任准教授    (13901)	
研究分担者	川又 生吹  (KAWAMATA Ibuki)  (30733977)	東北大学・工学研究科・助教    (11301)	



## 6. 研究組織（つづき）

	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	野口 洋文 (NOGUCHI Hirofumi) (50378733)	琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授  (18001)	
研究分担者	柳澤 実穂 (YANAGISAWA Miho) (50555802)	東京大学・大学院総合文化研究科・准教授  (12601)	
研究分担者	豊田 太郎 (TOYOTA Taro) (80422377)	東京大学・大学院総合文化研究科・准教授  (12601)	
研究分担者	梅田 民樹 (UMEDA Tamiki) (90243336)	神戸大学・海事科学研究科・准教授  (14501)	