

令和 2 年 6 月 27 日現在

機関番号：23201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03047

研究課題名(和文) 安全な光治療・光細胞機能操作を可能にするナノ・バイオ界面の創製

研究課題名(英文) Development of Nano-Bio Interface for Safe Phototherapy and Optical Manipulation of Cell Function

研究代表者

村上 達也 (Murakami, Tatsuya)

富山県立大学・工学部・教授

研究者番号：90410737

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：近年のナノテクノロジーの進歩によってさまざまな光応答性ナノ材料が作製されるようになった。本研究課題では、それらの中で、生体への影響が少ない近赤外光を吸収し、活性酸素あるいは熱を生成する材料に注目した。それらの表面を生体材料で被覆することで生理的条件下でも上記の機能を発現させることを目指した。生体材料として、われわれの血中に存在する高密度リポタンパク質に注目し、さまざまな変異体を試験管内で作製した。この結果、生理的条件下において、前者では持続的な活性酸素種を光生成させることに成功し、後者では細胞内シグナル伝達に重要な役割を果たす細胞膜構造(より具体的には、脂質ラフト)を光制御する技術を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

光応答性ナノ材料は、太陽電池や集積回路等のエレクトロニクス分野だけでなく、生物医学分野でも有用である。それらは、例えば、疾患の光治療や光細胞機能操作において重要な役割を果たす。一方で、それらは水には分散しないため、材料の表面を細胞毒性の少ない方法で処理することが必須である。本研究課題では、コレステロール逆輸送・抗炎症・抗酸化作用などの生理活性を持つ生体材料をさまざまに改変し、光応答性ナノ材料の表面修飾剤として用いることで、がんとアルツハイマー病に対する新しい光治療を提案すると共に、その過程で bioactive surface という新たな概念を提唱するに至った。

研究成果の概要(英文)：Various photoresponsive nanomaterials have been developed by the recent advancement of nanotechnology. In this study, we focused on the materials that absorb near-infrared light, which has little effect on our body, and produces reactive oxygen species or heat. To fully express the above photoresponses even under physiological conditions, their surface was coated with a biomaterials, high density lipoprotein in our blood. Its various mutants were developed in the test tube and used to modify their surface. As a result, (1) nanocomposites capable of sustainably photogenerating reactive oxygen species were developed in the former and (2) optical cell engineering tools that control the cell membrane structure (more specifically, lipid rafts) playing an important role in intracellular signal transduction in the latter (more specifically, lipid raft) were developed.

研究分野：生物化学

キーワード：表面化学 コロイド科学 光機能材料 バイオマテリアル 光線力学効果 光線温熱効果

1. 研究開始当初の背景

光応答性ナノ材料は、太陽電池や集積回路等のエレクトロニクス分野だけでなく、生物医学分野でも有用である。この理由として、まず光の特性である高い時空間制御能が挙げられる。これにより、細胞あるいは生体の特定領域のみに任意のタイミングで光刺激を与えることができ、有害な副反応を軽減させることができる。2つ目の理由として、光応答性ナノ材料が有機色素に比べて高い光安定性を示すことである。これにより、持続的かつ安定な光応答を実現することができ、観察される生物応答を定量的に議論することが可能になる。しかし一方で、光応答性ナノ材料の生物医学応用には、重要な課題が存在する。それはナノ材料の表面化学の制御である。比表面積が大きいナノ粒子は高い表面エネルギーを持つため、(熱的に)より安定な凝集塊を形成しやすい。凝集が生じると、その特異な光応答は大幅に減少、場合によっては検出不可能なレベルにまで減弱する。表面化学のもう一つの重要性は、それが細胞、生体との相互作用に決定的な影響を与えることである(Nel, A. E. et al., *Nat. Mater.* **2009**, *8*, 543)。既存技術として、ポリエチレングリコールによる表面修飾が頻用されているが、その修飾体の細胞膜との相互作用は顕著に阻害されるため、その光応答の効果は減弱する。

申請者がこれまで研究対象としてきた光応答性ナノ材料は、半導体性単層カーボンナノチューブ(s-SWNT)と金ナノロッド(AuNR)である(図1)。これらに対して、血清タンパク質(apoA-I)とリン脂質からなる高密度リポタンパク質(high-density lipoprotein, HDL)が、生体適合性の表面修飾物質として働くことを報告してきた(図1)。これらの成果は、多様な改変型HDLを作製し、それらのドラッグデリバリーシステム(DDS)応用研究で得られた申請者独自の結果に基づいている。これら改変型HDLは混合するだけでs-SWNTおよびAuNRに結合し、それらを分散化そして機能化させることができる。例えば、改変型HDLが高い細胞膜親和性を有していれば、それで被覆されたAuNRも高い細胞膜親和性を示す。この技術により、s-SWNTのPhotodynamic effect (PDE, 活性酸素種(ROS)生成活性)依存的ながん細胞死誘導を実現した。さらに最近、改変型HDLで細胞膜集積性を付与されたAuNRが、そのPhotothermal effect (PTE, 発熱活性)により神経細胞の熱感受性イオンチャンネルを光活性化できることも報告した。ここで重要なのは、既存の細胞膜集積化技術で表面修飾したAuNRでは、細胞膜接着で膜破壊が生じることである。以上の結果は、改変型HDLが生理的条件下でのs-SWNTおよびAuNRの機能発現において、極めて重要な役割を果たしていることを示しており、そのメカニズムに興味を持たれる。

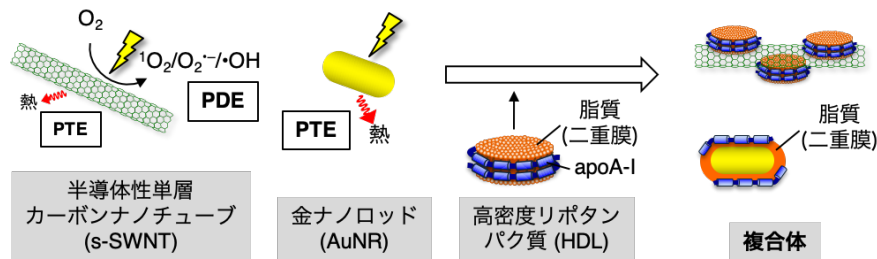


図1. 本研究で使用される材料とその用途

2. 研究の目的

応募者がドラッグキャリアとして独自に研究を進めてきた改変型HDLを、光応答性ナノ材料の表面修飾剤として用い、その構造・機能を調べる。さらにさまざまな改変体を作製し、新たな機能発現も目指す。そしてこれらの機能発現メカニズムをモデル細胞と生細胞の両方を用いて明らかにする。さらに難病の光治療法開発、細胞局所での光応答発現技術開発に取り組む。

3. 研究の方法

s-SWNTを既報(Liu, H. et al., *Nano Lett.* **2013**, *13*, 1996)に従って成分分離し、(6,4)-SWNT、(6,5)-SWNT、直径1 nm程度のs-SWNT混合物(1 nm-SWNT)を得た。AuNRは既報に従って四塩化金酸を界面活性剤存在下で還元することで合成した(Jana, N. R. et al., *Small* **2005**, *1*, 876)。改変型HDLは、大腸菌で発現させた各種apolipoprotein A-I(apoA-I)変異体と、試薬として購入した各種リン脂質を、コール酸透析法(Matcz, C. E. et al., *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 4535)に従って混合し、サイズ排除クロマトグラフィーもしくは密度勾配超遠心によって精製された。細胞サイズリポソーム(Giant unilamellar vesicle, GUV)は、飽和脂肪酸(パルミチン酸)を含むリン脂質(DPPC)、不飽和脂肪酸(オレイン酸)を含むリン脂質(DOPC)、そしてコレステロールの3者を混合し、electroformation法(Angelova, M. et al., *Faraday Discuss. Chem. Soc.* **1986**, *81*, 303)に従って調製した。

4. 研究成果

■持続的光線力学効果を示す半導体性単層カーボンナノチューブの探索

s-SWNTの単一成分(6,4)-SWNTは調べた別の2成分((6,5)-SWNT, 直径1 nm程度のs-SWNT mixture (1 nm-SWNT))に比べて顕著に一重項酸素光生成活性を示すことを見出していた。そこで一重項酸素光生成の経時変化を調べた。比較対象としてインドシアニングリーン(ICG)を用い

た。ICG は臨床で用いられる近赤外色素であり、一重項酸素生成活性を示す。すると ICG からの一重項酸素生成は一過性であったのに対して、(6,4)-SWNT は少なくとも 30 分間、時間に比例した生成活性を示した。このことは、我々の実験条件では、ICG は速やかに退色するが、(6,4)-SWNT はほとんど酸化分解されないことを示唆する。この極めて高い光安定性は、光照射前後で、可視/近赤外吸収スペクトル、ラマンスペクトルにほとんど変化が見られないことから支持された。すなわち(6,4)-SWNT の持続的な一重項酸素光生成活性は、その極めて高い光安定性によることが強く示唆された。

次に他の主要な 2 種の活性酸素種 (スーパーオキシドアニオン、ヒドロキシルラジカル) についても 3 種の SWNT で比較評価した。すると前者については 3 者で差はなく、後者では(6,4)-SWNT のみが顕著な光生成活性を示した (図 2)。SWNT には、その合成方法によって、HiPco SWNT、CoMoCAT SWNT などがあるが、今回の結果は、いずれの SWNT 由来の(6,4)-SWNT でも得られた。以上のことから、(6,4)-SWNT は主要な 3 種の活性酸素種のすべてを持続的に光生成できることがわかった。

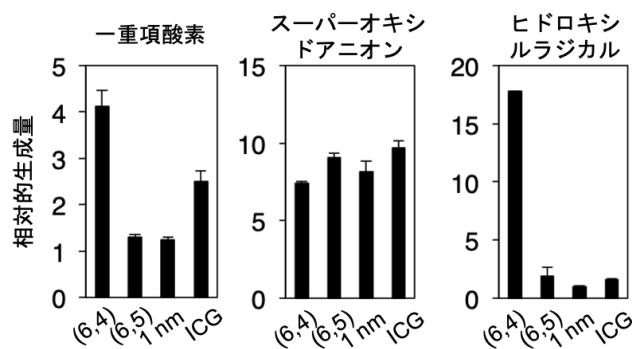


図 2. (6,4)-SWNT による持続的一重項酸素光生成

一方、ヒドロキシルラジカルは極めて高い酸化力を持ち、近傍の基質とほぼ拡散律速で反応することが知られている。従って上記の結果と考え合わせると、(6,4)-SWNT はヒドロキシルラジカルに対しても耐性を示すことが示唆された。この高いヒドロキシルラジカル生成活性のメカニズムとして、不純物として含まれる金属ナノ粒子の関与が疑われたが、XPS 測定の結果、今回用いた 3 種の SWNT で含有金属の種類・量ともに大差はないことがわかった。従って、(6,4)-SWNT の光線力学効果は、それ自身の本質的な性質によるものであることがわかった。

(6,4)-SWNT と(6,5)-SWNT を用いて、過渡分光測定によりそれらの光ダイナミクスを調べたところ、励起三重項寿命は両者で差がなかった一方、励起一重項から励起三重項への系間交差効率は(6,4)-SWNT の方が高いことがわかった。従って、(6,4)-SWNT が他の 2 種の SWNT よりも高い光線力学効果を示すもう 1 つの理由は、高い系間交差効率に起因することが示唆された。

#### ■(6,4)-SWNT の表面修飾

SWNT を構成するグラフェンシートは極めて疎水性が高く、生理的条件下で SWNT は迅速に凝集沈殿する。生理的条件下で SWNT のコロイド安定性を高める方法として、ポリエチレングリコール修飾がある。しかしこの修飾方法は、SWNT が生体内の標的に接近するのを阻害する (Klibanov, A. L. et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1991, 1062, 142; Hatakeyama, H. et al. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2011, 63, 152)。がん光線力学療法活性種とされる一重項酸素の標的は、細胞内小器官であるミトコンドリアである。さらに一重項酸素の水中での寿命は $\sim 4 \mu\text{s}$  しかなく (Rodgers, M. A. and Snowden, P. T., *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 5541)、これを拡散距離に換算すると 150 nm 程度である (Ogilby, P. R. *Chem. Soc. Rev.* 2010, 39, 3181)。細胞の大きさは数十  $\mu\text{m}$  オーダーであることも考慮すると、SWNT の光線力学効果を生物医学応用する場合には、ポリエチレングリコールではない、生体親和性のある物質で表面修飾を行う必要がある。

SWNT は DNA 鎖によって被覆され、そのコロイド安定性が向上することが知られている (Zheng, M. et al., *Nat. Mater.* 2003, 2, 338)。DNA 鎖は両親媒性分子であることから、ここでは DNA 鎖がナノチューブにらせん状に吸着する構造が予想されている。われわれが DDS 研究で用いている HDL は、両親媒性  $\alpha$ -ヘリックスが連結した脂質結合タンパク質 (apoA-I) とリン脂質からなる。この両親媒性の性質を利用して、apoA-I が SWNT の表面修飾剤として機能するかどうか調べた。界面活性剤 (デオキシコール酸ナトリウム) で分散させた(6,4)-SWNT に apoA-I を添加し、その後等張リン酸緩衝液 (pH 7.4) に対して透析して界面活性剤を除去すると、(6,4)-SWNT 分散液が得られた。その吸収スペクトルは最初の界面活性剤を含む分散液のものほとんど変わらなかったことから、(6,4)-SWNT は apoA-I で分散化されることがわかった。生化学的手法を用いて、apoA-I が(6,4)-SWNT に吸着していることも確認した。

#### ■apoA-I 被覆(6,4)-SWNT による光治療

複合体の生物活性を 2 つの実験系で評価した。まず HeLa 細胞に作用させ、細胞障害性 (暗毒

性)を調べてみたが、細胞生存率に変化はなかった。よって apoA-I 被覆操作によって、デオキシコール酸ナトリウムは十分除去されたことが示唆された。その後 880 nm レーザー照射して殺細胞活性(光毒性)を調べた。比較対象として、apoA-I 被覆 s-SWNT を用いた。両 SWNT の濃度を、880 nm での吸光度が同じになるように調製した。重量濃度に換算すると、1.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ((6,4)-SWNT)、11  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (s-SWNT)となる。この結果、光毒性は(6,4)-SWNT の方が高くなることがわかった(図3左)。さらにこの光毒性は、一重項酸素消去剤を添加することによって減弱したことから、光線力学効果によるものと結論された。なお、我々の実験条件下では、ICG の光毒性は検出されなかった。以上のことから、(6,4)-SWNT は s-SWNT の約 1/6 の重量で、より高い光毒性を示すことが明らかとなった。

次にアミロイド光分解活性を調べた。神経毒性を示すことが知られているアミロイド $\beta$ ペプチドから、既報に従ってアミロイドを形成させた(Redmond, R. W. et al., *Photochem. Photobiol.* **2006**, *82*, 1178)。アミロイドの定量を、アミロイドを認識し蛍光を発するチオフラビン T を用いて行った。このアミロイドに apoA-I 被覆(6,4)-SWNT を添加すると、チオフラビン T 蛍光強度は 10%程度低下し、10 分間レーザー照射すると、さらに 50%程度低下した(図3右)。従って、本複合体はアミロイドを光分解できることが示唆された。

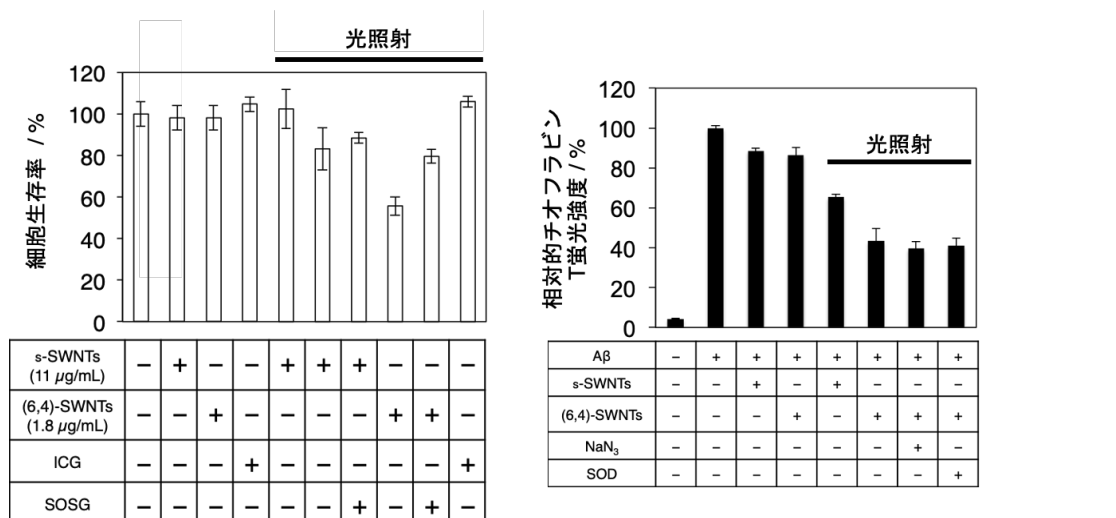
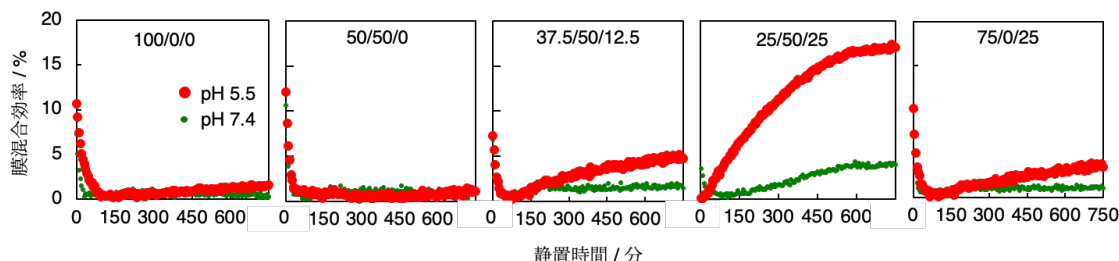


図3. apoA-I 被覆(6,4)-SWNT のがん細胞に対する光毒性(左)とアミロイド光分解活性(右)

### ■膜融合性 HDL の作製

コール酸透析法で作製される HDL は、ヒト血中での幼若型 HDL に相当し、ディスク状構造を持つ。そこでは円盤状のリン脂質 2 重層に apoA-I が巻き付いているとされている。ApoA-I の両親媒性 $\alpha$ ヘリックスには疎水性面と親水性面があり、前者がリン脂質膜側面の疎水性脂肪鎖と疎水性相互作用することで複合体が形成される。われわれが独自に開発した改変型 HDL は、細胞膜透過ペプチド(cell-penetrating peptide, CPP)を含む。この改変体を細胞に作用させると、2 分以内に細胞膜に接着する(沼田、村上ら, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6092)。リポソーム研究から、不飽和脂肪酸を含み、リン脂質の極性頭部が小さいフォスファチジルエタノールアミン(DOPE)は膜融合活性を示すことが知られている(Ellens, H. et al., *Biochemistry* **1986**, *25*, 4141)。以上の知見から、改変型 HDL を DOPE を用いて作製すると、細胞膜に接着するだけでなく、さらに膜融合する改変型 HDL を作製できるのではないかと考えた。

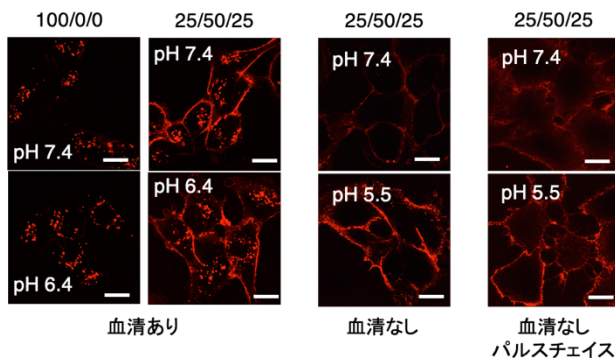
100% DOPE では HDL は形成されないことから、DOPC と弱酸性 pH で膜親和性を示すコレステロールヘミスクシナート(CHEMS)も用いた。CHEMS を用いることで、膜融合活性を pH コントロールできることが期待される(Fattal, E. et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2004**, *56*, 931)。これら 3 種の脂質を様々なモル比で含む改変型 HDL を作製し、リポソームに対する膜融合活性を指標として、このモル比を最適化した。膜融合活性は、Förster Resonance Energy Transfer (FRET)法を利用する lipid mixing assay で評価した(Shi, L. et al., *Science* **2012**, *335*, 1355)。この結果、DOPE:DOPC:CHEMS = 50:25:25 で作製された改変型 HDL が最も高い膜融合活性を示すことを突き止めた(図4)。



#### 図 4. 改変型 HDL のリポソーム膜との膜融合活性

各パネル上部の数字は、3 種類の脂質のモル比(DOPC/DOPE/CHEMS)を表す。

上記で最適化された改変型 HDL を蛍光ラベルし、ヒト大腸がん細胞株(T24)に作用させると、pH 7.4 でも顕著な蛍光シグナルが細胞膜から検出された (図 5)。一方で pH を 6.4 まで下げてもシグナル増強は観察されなかった。血清を含む細胞培養液の pH を 5.5 にまで下げると、(おそらくタンパク質凝集によって) 培養液が白濁したため、血清フリーの細胞培養液を用いて、再度実験を行った。すると、pH 7.4 と pH 5.5 で細胞膜親和性に顕著な差が見られ、pH 5.5 での蛍光強度は顕著に高くなった。さらに膜融合活性を評価するために、パルスチェイス実験を行った。具体的には、エンドサイトーシス阻害条件である 4°C で改変型 HDL を T24 細胞に作用させ、その後培養液を 37°C に加温しておいた改変型 HDL 不含のものに交換した。この時、一方を pH 7.4、他方を pH 5.5 の血清フリー培地を添加した。この結果、細胞膜から検出される蛍光強度は、後者の方が強くなった。細胞膜上に吸着した改変型 HDL の量は両条件で同一であることを考えると、この結果は、HDL 膜内に存在する蛍光色素の自己消光が pH 5.5 でより効率よく解消されたことを意味し、改変型 HDL と細胞膜との間で膜融合が生じたことを強く示唆した。



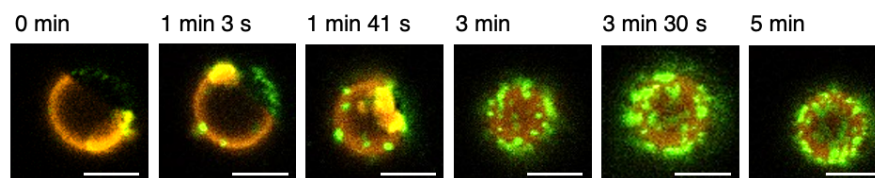
#### 図 5. 生きた細胞の細胞膜との改変型 HDL の膜融合活性

各パネル上部の数字は、3 種類の脂質のモル比(DOPC/DOPE/CHEMS)を表す。Bar, 10  $\mu\text{m}$ .

#### ■ 表面修飾金ナノロッド(plasma membrane-targeted AuNR, pm-AuNR)の細胞サイズリポソーム(GUV)との相互作用

AuNR は近赤外光照射依存的に発熱する光線温熱材料である。その表面を細胞膜に高い親和性を示す改変型 HDL で修飾した AuNR (pm-AuNR)は、生細胞の細胞膜に膜傷害を最小限に抑えながら多量に接着する。pm-AuNR を温度感受性イオンチャネル(TRPV1)を発現する神経細胞に作用させ、近赤外光照射すると、細胞膜局所で発生した熱によって細胞膜が破壊されることなく TRPV1 が活性化することを見いだしていた(中辻ら, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11725)。このメカニズムを明らかにするため、GUV を使ったモデル実験を行った。

コレステロールに富み、流動性が高い細胞膜内領域 (液体秩序(Lo)相ドメイン) は、脂質ラフトと呼ばれ、イオンチャネルを含むさまざまな細胞内シグナル伝達に関与している(Simons, K. and Ikonen, E., *Nature* 1997, *387*, 569; Sezgin, E. et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2017**, *18*, 361)。GUV 内でこの Lo 相ドメインを再構成させることができ、顕微鏡下で円状ドメインを形成する。Lo 相ドメインを含む GUV を作製し、pm-AuNR を作用させたところ、pm-AuNR は Lo 相ドメイン選択的な接着性を示した (図 6)。さらにその後 min スケールで Lo 相ドメインは崩壊し、非円状の新たなドメインが現れた。GUV 上の非円状ドメインは、固体秩序(So)相ドメインと認識されているため、pm-AuNR は Lo-to-So 相転移を誘導したことが強く示唆された。



#### 図 6. pm-AuNR による GUV 膜の Lo-to-So 相転移過程

各パネル上部の数字は、pm-AuNR 添加後の時間を表す。Bar, 5  $\mu\text{m}$ .

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Omomo, S.; Fukuda, R.; Miura, T.; Murakami, T.; Ikoma, T.; Matano, Y.	4. 巻 84
2. 論文標題 Effects of the Peripheral Substituents, Central Metal, and Solvent on the Photochemical and Photophysical Properties of 5,15-Diazaporphyrins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemPlusChem	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cplu.201900087	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 Nobeyama, T.; Mori, M.; Shigyou, K.; Takata, K.; Pandian, G.N.; Sugiyama, H.; Murakami, T.	4. 巻 3
2. 論文標題 Colloidal stability of lipid/protein-coated nanomaterials in salt and sucrose solutions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ChemistrySelect	6. 最初と最後の頁 8325-8331
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/slct.201801180	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 Suda Kenji, Murakami Tatsuya, Gotoh Norimoto, Fukuda Ryosuke, Hashida Yasuhiko, Hashida Mitsuru, Tsujikawa Akitaka, Yoshimura Nagahisa	4. 巻 266
2. 論文標題 High-density lipoprotein mutant eye drops for the treatment of posterior eye diseases	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 301 ~ 309
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jconrel.2017.09.036	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 Yata Tomoya, Takahashi Yuki, Tan Mengmeng, Nakatsuji Hirotaka, Ohtsuki Shozo, Murakami Tatsuya, Imahori Hiroshi, Umeki Yuka, Shiomi Tomoki, Takakura Yoshinobu, Nishikawa Makiya	4. 巻 146
2. 論文標題 DNA nanotechnology-based composite-type gold nanoparticle-immunostimulatory DNA hydrogel for tumor photothermal immunotherapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 136 ~ 145
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.biomaterials.2017.09.014	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 Nakatsuji Hirotaka, Kawabata Galbraith Kelly, Kurisu Junko, Imahori Hiroshi, Murakami Tatsuya, Kengaku Mineko	4. 巻 7
2. 論文標題 Surface chemistry for cytosolic gene delivery and photothermal transgene expression by gold nanorods	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-04912-1	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 Murakami Tatsuya	4. 巻 65
2. 論文標題 Photodynamic action of single-walled carbon nanotubes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 629 ~ 636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c17-00120	査読の有無 無
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 Cai Ning, Takano Yuta, Numata Tomohiro, Inoue Ryuji, Mori Yasuo, Murakami Tatsuya, Imahori Hiroshi	4. 巻 121
2. 論文標題 Strategy to Attain Remarkably High Photoinduced Charge-Separation Yield of Donor/Acceptor Linked Molecules in Biological Environment via Modulating Their Cationic Moieties	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry C	6. 最初と最後の頁 17457 ~ 17465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.7b04466	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 Higashino Tomohiro, Nakatsuji Hirotaka, Fukuda Ryosuke, Okamoto Haruki, Imai Hirohiko, Matsuda Tetsuya, Tochio Hidehito, Shirakawa Masahiro, Tkachenko Nikolai V., Hashida Mitsuru, Murakami Tatsuya, Imahori Hiroshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Hexaphyrin as a Potential Theranostic Dye for Photothermal Therapy and 19F Magnetic Resonance Imaging	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 951 ~ 959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201700071	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20件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 齋藤 実央、福田 亮介、角野 歩、村上 達也
2. 発表標題 脂質 / タンパク質ドラッグキャリアの1ステップ作製
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上 達也
2. 発表標題 細胞内ドラッグデリバリーシステムを基盤とする光細胞工学
3. 学会等名 第70回日本生物工学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上 達也
2. 発表標題 High-Density Lipoprotein Mutant Eye Drops for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration
3. 学会等名 The 5th Toyama-BaseI Joint Symposium on Pharmaceutical Research and Drug Development（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福田 亮介、齋藤 実央、角野 歩、村上 達也
2. 発表標題 ナノリポタンパク質製剤の簡便作製法の確立
3. 学会等名 2018年度高分子学会北陸支部研究発表会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 福田 亮介、島 瑠美奈、齊藤 実央、村上 達也
2. 発表標題 Lyophilization of Nano-Lipo Eye Drops and Its Effects on the Physicochemical Properties
3. 学会等名 The 5th Toyama-BaseI Joint Symposium on Pharmaceutical Research and Drug Development ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 延山 知弘、執行 航希、中辻 博貴、杉山 弘、濱田 勉、村上 達也
2. 発表標題 Manipulation of Model Lipid Rafts on Cell-Sized Liposomes by Using Plasma Membrane-Adhesive Gold Nanorods
3. 学会等名 The 5th Toyama-BaseI Joint Symposium on Pharmaceutical Research and Drug Development ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齊藤 実央、福田 亮介、角野 歩、村上 達也
2. 発表標題 One Step Reconstitution of Lipid/Protein-Drug Carrier
3. 学会等名 The 5th Toyama-BaseI Joint Symposium on Pharmaceutical Research and Drug Development ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齊藤 実央、福田 亮介、角野 歩、村上 達也
2. 発表標題 脂質/タンパク質ドラッグキャリアの1ステップ作製
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 村上 達也
2. 発表標題 細胞内ドラッグデリバリーシステムを基盤とする光細胞工学
3. 学会等名 第70回日本生物工学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 村上 達也
2. 発表標題 タンパク質/脂質複合ナノ材料による薬物送達
3. 学会等名 高分子学会北陸支部平成29年度富山地区講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Tatsuya Murakami
2. 発表標題 Optical Manipulation of Cell Function with Carbon and Gold Nanomaterials
3. 学会等名 CiRA（京大iPS研）Open Seminar（招待講演）
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 鳥 瑠美奈、福田 亮介、村上 達也
2. 発表標題 高比重リポタンパク質変異体点眼剤の凍結乾燥保存に関する初期検討
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 村上 達也、中辻 博貴、Kelly Galbraith、栗栖 純子、今堀 博、見学 美根子
2. 発表標題 遺伝子導入と光発現誘導を可能にする金ナノ粒子
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 延山 知弘、執行 航希、中辻 博貴、杉山 弘、濱田 勉、村上 達也
2. 発表標題 膜親和性金ナノ粒子を用いたモデル脂質ラフトの集合離散の制御
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 福田 亮介、梅山 有和、今堀 博、村上 達也
2. 発表標題 近赤外光照射された単層カーボンナノチューブによりアミロイドベータ部分ペプチド凝集体は分解される
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 齋藤 実央、福田 亮介、角野 歩、村上 達也
2. 発表標題 脂質とタンパク質からなる生体ナノ粒子のワンステップ再構成法
3. 学会等名 第39回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 延山 知弘、執行 航希、中辻 博貴、杉山 弘、濱田 勉、村上 達也
2. 発表標題 モデル脂質膜の相状態を制御する血清タンパク質被覆金ナノ粒子
3. 学会等名 「細胞を創る」研究会10.0
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Tatsuya Murakami, Kenji Suda, Norimoto Gotoh, Akitaka Tsujikawa
2. 発表標題 High-density lipoprotein nanocarriers for posterior eye diseases
3. 学会等名 2017 CRS Annual Meeting & Exposition (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 村上 達也、須田 謙史、後藤 謙元、辻川 明孝
2. 発表標題 高比重リポタンパク質変異体を用いた後眼部ドラッグデリバリー
3. 学会等名 第33回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 須田 謙史、村上 達也、後藤 謙元、辻川 明孝
2. 発表標題 HDL変異体による後眼部ドラッグデリバリー治療の評価
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年～2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 眼用医薬組成物	発明者 池田華子、村上達也、垣塚彰、吉村長久、須田謙史、三輪	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2017/023170	出願年 2017年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

富山県立大学 村上研究室HP <a href="https://www.pu-toyama.ac.jp/BR/murakami/index.html">https://www.pu-toyama.ac.jp/BR/murakami/index.html</a> 富山県立大学工学部医薬品工学科村上研究室ホームページ <a href="http://www.pu-toyama.ac.jp/BR/murakami/index.html">http://www.pu-toyama.ac.jp/BR/murakami/index.html</a> 富山県立大学工学部医薬品工学科ホームページ <a href="http://www.pu-toyama.ac.jp/PH/">http://www.pu-toyama.ac.jp/PH/</a>
--

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	梅山 有和  (Umeyama Tomokazu)  (30378806)	京都大学・工学研究科・准教授    (14301)	
研究分担者	濱田 勉  (Hamada Tsutomu)  (40432140)	北陸先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・准教授    (13302)	
研究分担者	高田 耕児  (Takata Koji)  (40530621)	富山県産業技術研究開発センター・その他部局等・主任研究員    (83205)	
研究分担者	石館 文善  (Ishidate Fumiyoshi)  (70793561)	京都大学・高等研究院・研究員    (14301)	