

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H01845

研究課題名(和文)好中球の生体防御機構から学ぶ：ナノ免疫デバイスの創製と新規がん治療戦略

研究課題名(英文) Learning from biological defense mechanisms of neutrophils: creation of nanoimmune devices for novel cancer therapy.

研究代表者

西村 智貴 (Nishimura, Tomoki)

信州大学・学術研究院繊維学系・助教

研究者番号：60648070

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：従来の薬物輸送システムは、薬を運搬体に内包させ、がんなどの疾患部へ送達する。しかし、運搬体からの薬の漏出に伴う副作用と薬効低下が問題となっており、安全かつ治療効果の高い、新機軸の医療戦略が求められている。本研究は、抗がん剤などの薬を必要とせず、がん局所で薬を合成する高分子ベシクルデバイスの創製を目的として研究を行った。その結果、特定の生体環境下で分子透過性を示す高分子ベシクルの開発や、分子透過メカニズムの解明ならびに分子透過に必要な分子設計指針などを明らかにした。さらに、細胞培養環境下においても、酵素を封入した高分子ベシクルデバイスが機能し、がん細胞を死滅させることが可能であることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来型DDS製剤においては、薬の漏出により、薬効の低減や副作用が問題となっている。治療効果を高めつつ、QOLの向上も可能な次世代型ナノ医療の進展が急務となっている。そのような医療においては、従来のナノ粒子とは異なる機能性粒子の開発が必要不可欠である。本研究の実現により、細胞環境下で分子透過性を示す高分子ベシクルやその透過機構・分子設計指針が確立できた。加えて、in vitroでがん細胞の死滅も実証した。今後、in vivoで本システムの有用性を実証することにより、より安全かつ治療効果の高いナノ医療に結びつくものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Conventional drug delivery systems deliver drug-encapsulated particles to a disease site. However, side effects and decreased efficacy associated with drug leakage from the carriers are a problem. Therefore, new therapeutic strategies that are safe and highly therapeutic efficacy are required. This research was conducted with the aim of creating nanodevices that synthesize drugs locally without the need for anticancer drugs or other drugs. As the result, the following were clarified: Development of the polymer vesicle which shows the molecular permeability under specific biological environment, elucidation of the molecular permeation mechanism, molecular design guideline necessary for the molecular permeation, etc.. Furthermore, it has been found that a polymeric vesicle device encapsulating an enzyme can function and kill cancer cells even under a cell culture environment.

研究分野：自己組織化高分子

キーワード：高分子ベシクル

## 1. 研究開始当初の背景

がんなどの疾患に対して、副作用を抑え、治療効果を高めるために、薬を微粒子に入れて送達する DDS の開発が盛んである。しかし、薬の漏出などによる副作用と薬効の低下が問題となっており、新たな医療技術が求められている。そのような中、Leduc らは、酵素を内包した粒子を疾患部位に届け、生体内の不要な分子の分解やプロドラッグの活性化を行う事で、より安全で治療効果の高い医療技術となるのではないかと提唱した(Nat. Nanotech. 2007)。しかし、酵素活性を保持したまま生体内に送達し、かつ基質を外部から供給できる酵素反応場として機能する材料の開発が困難であり、これまでに実現されていなかった。

そのような背景のなか、申請者は、分子透過性の高分子ベシクルを開発し、酵素を内包した高分子ベシクルが、担がんマウスの腫瘍局所でプロドラッグを変換し、抗腫瘍効果をもたらす事を実証した (Adv. Mater., 2017, 29, 36, 1702406)。しかし、高分子ベシクルのがん集積量の低さや、プロドラッグとベシクルの生体内動態が異なり効率的な変換ができず、抗腫瘍効果が顕著ではないという課題があった。

一方で生体内では、免疫細胞の好中球が、Sialyl lewis X と炎症細胞に発現するセレクチンの結合を介して集積し、酵素反応による過酸化水素等の合成・放出により殺菌や不要細胞を死滅させる。この機能は、標的指向型 DDS に他ならず、特に過酸化水素を疾患部位で合成する機能は、薬効と安全面において優れた治療法である。

腫瘍血管はセレクチンを高発現しており、好中球類似のシステムを構築できれば、がんを集積させる事が可能となる。合わせて、がん周囲にある物質を原料に *in situ* で薬を合成する機能が付与できれば、プロドラッグの変換効率に関する問題を克服し、高い治療効果と副作用の低減が実現できる。

## 2. 研究の目的

本研究では、上記の背景に鑑み、申請者が開発したベシクルを基盤として、好中球が持つがん炎症部への集積能および酵素反応による過酸化水素合成能を付与する。特に、後者では、がん周囲の環境に応答して透過能が亢進するベシクルを構築し、がん局所で、代謝産物を原料とした  $H_2O_2$  の合成を試みる。これにより、薬剤合成場と送達能を備えた材料の開発とその効果の実証を行い、従来型 DDS の課題を克服した新たな治療システムを構築する。

## 3. 研究の方法

### A. pH 応答性の分子透過型高分子ベシクルの創製

#### A-1. pH 応答性ポリマーの合成と機能性高分子ベシクルの作製

先行研究で開発したベシクルは、極めて親水性が高い分子の透過が遅いため、乳酸を基質とした酵素反応は遅いと予想される。従って、がん周囲で分子透過が亢進する系を構築できれば、がん局所で薬を合成する事が可能となり、治療効果を高め、副作用の低減につながる。

がんは、代謝産物により弱酸性(pH=6.8)を示すため、この pH 領域でプロトン化し、親水化するポリマーを設計できれば透過能の亢進が可能となる。そこで、弱酸性領域に pKa を持つ Diisopropylamine (DIPEA) を持つポリマーを制御ラジカル重合により合成する。

なお、DIPEA 組成が高い場合、ベシクル形成しない場合も考えられることから、種々の重合度のポリマーを準備する。その後、アルキン修飾 Maltopentaose を修飾し、このポリマーの自己組織化挙動を DLS, TEM, 放射光 X 線小角散乱法を用いて調べる。さらに先行研究で開発した糖鎖ポリマーを種々の組成で混合し、ベシクルを作製する。ベシクル形成の確認は、pH 応答性ポリマー自己組織化体と同様の方法を用いる。また、平行して、先行研究で見出した糖鎖ブロックポリマーベシクルの分子透過機構を明らかにするために、中性子散乱法により二分子膜疎水層中の水の有無および含水量の定量について評価を行う。この知見を元に分子透過性が低い場合は、分子構造の見直しを図る。

#### A-2. 酵素を内包した高分子ベシクルの作製と pH 変化に伴う膜透過性の評価と最適化

乳酸オキシダーゼ(LAO)を、直接水和法や静置水和法により上記のベシクルに内包させる。内包率が低い場合は、ポリマー、酵素の濃度を変えて最適化を図る。LAO の活性および乳酸の膜透過は、LAO 内包ベシクルを用いて、pH=6.8 において過酸化水素生成量を HRP/ABTS 法による比色法により評価する。透過が遅い場合は、A-1 で合成したポリマーの DIPEA 組成及び、ポリマー混合組成を変え、最適化する予定である。合わせて、pH 変化に伴う膜透過性の評価を同様の手法を用いて行う。

## B. SLX 提示ハイブリッドベシクルの作製及び最適化とその機能評価

### B-1. SLX 修飾ポリマーの合成とハイブリッドベシクルの作製

ベシクルの SLX 提示は、上記ポリマー群に、SLX 修飾 poly(propylene oxide)(PPO)を混合する事により行う。そこで、Click 反応により、アジド化 SLX をアルキン修飾 PEG-PPO に修飾する。リンカーの PEG は、分子量 2000 のものを用いる予定だが、提示能が低い場合は分子量を変更する。先行研究で TAT ペプチドの提示では、1mol%の混合で十分な提示能があったことから、1~5 mol%程度を混合したベシクルライブラリを作製する。

### B-2. ハイブリッドベシクルの機能評価

ライブラリから、セレクチン発現細胞に最も多く接着するものを選択するために、セレクチンを発現させた細胞に、ベシクルを添加する。暴露時間を変化させ、細胞への接着量を蛍光顕微鏡により評価し、ポリマー組成の最適化を行う。合わせて、大腸がんや乳がん細胞に、腫瘍内 pH 及び同濃度の乳酸存在下で、LAO 内包ベシクルを添加し、WST 法で細胞毒性を評価する。また、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 応答性蛍光色素を添加し、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 発生を共焦点顕微鏡で調べ、酵素反応場として機能する事を確かめる。次いで、SLX 提示ベシクルのがん集積能を調べるため、先行研究で合成した近赤外色素修飾 PPO を混合し、ベシクルを作製する。ベシクルを担がんマウスに尾静脈より投与し、一定時間で、臓器を取り出し、臓器分布を調べる。同時に採血を行い SLX 有無での、血中滞留性とがん集積性に与える影響を把握する。また、DDS においては、抗腫瘍効果と共に副作用の低減が必須であることから、投与量と投与回数を変えて投与し、マウスの体重変化を計測する。これにより、投与用法を決定する。その後、酵素内包ベシクルを投与し、腫瘍径測定から抗腫瘍効果を評価する。合わせて、キャリアが集積しやすい肝臓、腎臓の急性毒性を逸脱酵素活性と臓器切片の形態観察から評価し、副作用の確認を行う。抗腫瘍効果が低い場合は、グルコース酸化酵素を併用し、がん栄養源の枯渇と H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の合成による相乗的ながん治療を試みる。

## 4. 研究成果

### A. pH 変化により透過性が亢進する高分子ベシクルの創製

本項目では、まず、生体環境に近い pH で水への溶解度が変化する刺激応答性高分子の合成を行った。具体的には、2-azidoethyl 2-Bromo-2-methylpropanoate を開始剤として、CuBr/PMDTA 存在下で、2-(Diisopropylamino)ethyl Methacrylate の重合反応を行った。重合反応は、定量的に進行し、開始剤とモノマーの仕込み比で、ポリマーの重合度を制御することが可能であった。また、得られたポリマーの分子量分布も 1.1~1.2 程度であることが、ゲルろ過クロマトグラフィー測定から判明している。得られたアジド基修飾 poly(2-(Diisopropylamino)ethyl Methacrylate)とアルキンを還元末端に修飾した maltopentaose を、銅触媒環化付加反応によりカップリングを行った。<sup>1</sup>H NMR 測定、GPC 測定より、目的の両親媒性ブロックポリマーが得られている事がわかった。次に得られたポリマーが、水溶液中で自己組織化することでベシクル構造を形成するか評価を行った。そのために、得られたポリマーを種々の pH の水溶液に分散させてポリマー溶液を調整した。得られたポリマー溶液の電子顕微鏡観察を行ったところ、直径 50~200 nm の球状集合体を観察することができた(Fig. 1 左)。また、その球状集合体は、外縁部にふちがあり、ベシクル様の分子集合体であることを示唆していた。そこで、より詳細な構造情報を得るため、放射光 X 線を用いた小角 X 線散乱法による構造解析を行った。その結果、 $q = 0.45 \text{ nm}^{-1}$  にピークが存在する散乱パターンが得られた(Fig. 1 右)。このピークは、ポリマーがマルチラメラベシクル構造を形成しており、ラメラ由来のピークであると考えられる。ピークの位置から、ラメラ間の距離は、14 nm 程度であることが判明した。また、このベシクル溶液の pH を、pH=7.4 から pH=6.5 へと変化させて、SAXS 測定を行ったところ、ピークは消失し、散乱強度も低下した。このことは、2-(Diisopropylamino)ethyl Methacrylate が、プロトン化することで、両親媒性から親水性ポリマーへと変化し、集合体が崩壊したものであると考えられる。以上より、合成したポリマーは、目的の通り、腫瘍周囲の pH において親水化しえることが明らかになった。

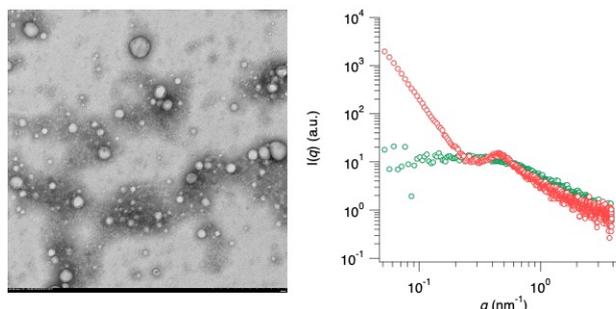


Fig. 1 ポリマーの TEM 像(左)および SAXS プロファイル(右); 赤線(pH=7.4), 緑線(pH=6.5)

次に、先行研究で得られた maltopentaose-*b*-poly(propylene oxide)ブロックポリマーベシクルの分子透過機構を明らかにするために、中性子散乱法により二分子膜疎水層に水が存在する

か評価を行った。実験は、オーストラリア ANSTO Bilby および J-Parc Taikan にて測定を行った。得られた中性子散乱プロファイルを二分子膜の断面モデルでフィッティングし、疎水層の SLD を見積もった。その結果、PPO のみからなる場合に予想される SLD の理論値( $0.34 \times 10^{10} \text{ cm}^{-1}$ )より高い値( $1.1 \times 10^{10} \text{ cm}^{-1}$ )をとることが判明した。軽水中および重水中で、二分子膜の厚みが変わっていないことから密度変化が要因となっており、SLD の値が変化していないことが考えられる。従って、この変化の要因は、溶媒である重水が PPO 層に含まれることで疎水層の SLD の値が高まったことが考えられる。理論値と実験値の差から、疎水層中の含水率を算出したところ、25°C で 10vol% 程度の重水(1 本の PPO 鎖に対し 20 分子程度の重水が存在する)を含むことが判明した。また、蛍光退色後回復実験から、melittin によりポアを形成させたリポソームと申請者らが開発した高分子ベシクルの分子透過挙動の温度依存性を比較したところ、ポアを有するリポソームでは温度上昇に対し直線的に変化し、高分子ベシクルではほぼ温度依存性が見られなかった。以上のことから、1)申請者が開発したベシクルはポアを形成することで分子透過性を示していないこと、2)PPO 二分子膜の疎水層は、水を含む弱親水的な環境であり、これにより親水的な分子が疎水層へと分配できることで分子透過性を示したことが考えられる(*Macromolecules*, 2021, 53, 7346)。また、本実験と合わせて、ベシクルに分子透過性をもたらす高分子の探索も行った。先行研究で見出した分子透過性ベシクルは、PPO を疎水性セグメントとして有するポリマーからなる。PPO は温度応答性高分子であり、温度にตอบสนองして可逆的に水和・脱水和が可能である。相転移温度以上に置かれた場合においても、完全に脱水和することなく、部分的に水和することで水溶性分子の分配を可能にし、分子透過性をもたらしたと仮説を立てた。従って、温度応答性分子を用いて、ベシクル二分子膜の疎水層を構成させることにより、分子透過性ベシクルを設計出来ると考えた。そこで、25–29°C 付近に相転移温度を有する poly(*n*-propyl oxazoline)および poly(*n*-propylglycine)を合成し、糖鎖セグメントを導入した両親媒性ポリマーを開発した。既報の手法に従い、合成したポリマーを用いてジャイアントベシクルを作成し、FITC-PEG(分子量 500), rhodamine 6G, fluorescein などの低分子色素を添加したところ、ジャイアントベシクル内に色素由来の蛍光シグナルを観察することができた。また、透過する分子の物性と透過能にどのような相関があるかを明らかにするために、異なる LogP 値を持つ中性の蛍光色素群を合成し、透過挙動を調べた。その結果、高い LogP 値を持つ色素が透過しやすく、LogP 値が低下すると共にベシクル内へ透過しなくなることを判明した。以上のことから、温度応答性高分子は、ベシクルに分子透過性を付与する際に有用な分子群であること、さらに、低分子の LogP 値が透過のインジケータとなることが明らかとなった(*Polymer Chemistry*, 2019, 10, 691, *Biomacromolecules*, 2021, 22, 3099)。

## B. SLX 提示ハイブリッドベシクルの作製及び最適化とその機能評価

次に項目 A で得られた pH 応答性高分子と先行研究で得られた糖鎖ポリマーとを混合しハイブリッドベシクルを作成した。その際、Rhodamine 修飾した乳酸オキシダーゼを共存させ、酵素の内包を試みた。ゲルろ過クロマトグラフィーにより、酵素を封入したベシクルを単離し、その内包率を算出したところ、1~2%の酵素が含まれることが判明した。得られた酵素内包ベシクルに基質である乳酸を加え、HRP/ABTS による比色法を用いて、その活性を調べたところ、内包された酵素は活性を失うことなく保持されていることが判明した。次いで、細胞培養環境下においても同様に活性を保持できているか確認するために、CT26 細胞培養環境下で、酵素内包ベシクルおよび乳酸を添加し、24 時間培養を行った。その後、WST-8 assay により細胞生存率を算出した。その結果、24 時間後には、細胞の死滅が確認できた。このことから、細胞培養環境下においても酵素はその活性を保持しており、過酸化水素を生成することによりがん細胞を死滅したと考えられる。この系と並行して、生体内環境で機能する反応場の有用性を評価するために、逆電子要請 Diels-Alder 反応性官能基を有する両親媒性高分子とその対となるプロドラッグを開発し、これらが緩衝溶液中やがん細胞培養下、さらには生体内で IEDDA 反応による分子変換に伴う抗がん剤産出が可能であるか検討を行った。その結果、ポリマーが水中でミセルを形成し、in vitro, in vivo の環境でプロドラッグを抗がん剤へと変換できる生体直交反応場として機能し、有意に腫瘍の成長を抑制できることが判明した(*Chemical Communications*, 2022, In Press)。

現在、SLX を提示したハイブリッドベシクルの体内動態を把握し、腫瘍集積性の最適化を図っており、最も優れたハイブリッドベシクルを用いて、抗腫瘍効果の評価を実施し、本システムの有用性を実証する予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 16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 Nishimura Tomoki	4. 巻 46
2. 論文標題 Design, Function and Applications of Molecular Permeable Polymer Vesicles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 MEMBRANE	6. 最初と最後の頁 192 ~ 197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5360/membrane.46.192	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 Sakamoto Yusuke, Suehiro Fumi, Akiba Isamu, Nishimura Tomoki	4. 巻 38
2. 論文標題 Supramolecular Shear-Thinning Glycopeptide Hydrogels for Injectable Enzyme Prodrug Therapy Applications	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 5883 ~ 5890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.2c00504	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, Fujii Shota, Sakurai Kazuo, Sasaki Yoshihiro, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 54
2. 論文標題 Manipulating the Morphology of Amphiphilic Graft-Copolymer Assemblies by Adjusting the Flexibility of the Main Chain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Macromolecules	6. 最初と最後の頁 7003 ~ 7009
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.macromol.1c01030	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 Okuno Yota, Nishimura Tomoki, Sasaki Yoshihiro, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 22
2. 論文標題 Thermoresponsive Carbohydrate- <i>b</i> -Polypeptoid Polymer Vesicles with Selective Solute Permeability and Permeable Factors for Solutes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 3099 ~ 3106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.1c00530	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 53
2. 論文標題 Thermoresponsive glycopolymer vesicles: in situ observation of morphological changes and triggered cargo release	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Polymer Journal	6. 最初と最後の頁 1251 ~ 1258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41428-021-00488-w	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/acsabm.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, 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 該当する

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/acsabm.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 Kawasaki Riku, Sasaki Yoshihiro, Nishimura Tomoki, Katagiri Kiyofumi, Morita Kei ichi, Sekine Yurina, Sawada Shin ichi, Mukai Sada atsu, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 1
2. 論文標題 Magnetically Navigated Protein Transduction In Vivo using Iron Oxide Nanogel Chaperone Hybrid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advanced Healthcare Materials	6. 最初と最後の頁 2001988 ~ 2001988
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adhm.202001988	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 西村 智貴、秋吉 一成、関根 由莉奈	4. 巻 30
2. 論文標題 中性子・X線小角散乱法によるDDSナノキャリアの精密構造解析	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 波紋	6. 最初と最後の頁 102~105
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 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 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 Nishimura Tomoki, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 In press
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 In press
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, Toh Wei-Lun, Akiyoshi Kazunari	4. 巻 39
2. 論文標題 Synthesis and Characterization of Shell-Cross-Linked Glycopolymer Bilayer Vesicles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Macromolecular Rapid Communications	6. 最初と最後の頁 1800384 ~ 1800384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/marc.201800384	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 5
2. 論文標題 Biotransporting Biocatalytic Reactors toward Therapeutic Nanofactories	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advanced Science	6. 最初と最後の頁 1800801 ~ 1800801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/advs.201800801	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 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 -

〔学会発表〕 計23件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 西村 智貴
2. 発表標題 両親媒性グラフトポリマーからなる高分子ベシクルの設計とサイズ制御
3. 学会等名 第21回高分子ミクروسフェア討論会
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名 西村 智貴
2. 発表標題 温度応答性高分子が創り出す分子システムとナノ・バイオ材料応用
3. 学会等名 高分子学会九州支部大学間連携フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村 智貴
2. 発表標題 温度応答性高分子が拓く新しい分子集合体科学とその材料応用
3. 学会等名 第14回超分子若手懇談会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村 智貴
2. 発表標題 分子透過能を有する高分子ベシクルの設計・機能・材料応用
3. 学会等名 日本膜学会第43年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村 智貴
2. 発表標題 温度応答性高分子を基盤とした機能性ベシクルの創製
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会 若い世代の特別講演（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村 智貴、申 思詩、佐々木 善浩、秋吉 一成
2. 発表標題 両親媒性グラフトポリマーの自己組織化と構造の記憶
3. 学会等名 第69回高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西村 智貴
2. 発表標題 バイオハイブリッド分子を基盤とした高分子ベシクルの設計と機能
3. 学会等名 第171回東海高分子研究会講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西村 智貴、廣瀬 慎、佐々木 善浩、秋吉 一成
2. 発表標題 選択的分子透過能を示すポリマーベシクルの設計と 人工分子チャンネルとしての機能
3. 学会等名 第69回高分子学会年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤原 隆嗣、西村 智貴、佐々木 善浩、秋吉 一成
2. 発表標題 脂質膜表面における糖構造提示のための両親媒性 ブロック共重合体の設計と機能評価
3. 学会等名 第69回高分子学会年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 畑谷 友亮、西村 智貴、佐々木 善浩、秋吉 一成
2. 発表標題 両親媒性グラフトポリビニルアルコールの設計とその自己組織化挙動
3. 学会等名 第69回高分子学会年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村田 達彦、西村 智貴、澤田 晋一、佐々木 善浩、秋吉 一成
2. 発表標題 両親媒性ポリマーによる脂質膜形態制御：樹状突起様構造の誘起
3. 学会等名 第69回高分子学会年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西村 智貴
2. 発表標題 機能性高分子ベシクルの設計とバイオ、医療応用
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村 智貴、廣瀬 慎、佐々木 善浩、秋吉 一成
2. 発表標題 ペプチドポリマーベシクルの設計と人工分子チャンネルとしての機能
3. 学会等名 第29回バイオ・高分子シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村 智貴、申 思詩、佐々木 善浩、秋吉 一成
2. 発表標題 糖鎖フォルダマーによる自己組織化挙動と構造記憶
3. 学会等名 第68回高分子討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoki Nishimura
2. 発表標題 Polymer vesicles with molecular permeability for therapeutic nanofactories
3. 学会等名 13th International Symposium on Nanomedicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣瀬 慎、西村 智貴、澤田 晋一、佐々木 善浩、秋吉 一成
2. 発表標題 両親媒性オリゴアスパラギン酸ポリマーの設計と pH 応答性評価
3. 学会等名 第67回高分子学会年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村 智貴、申 思詩、澤田 晋一、佐々木 善浩、秋吉 一成
2. 発表標題 両親媒性グラフト型糖鎖からなるポリマーベシクルの設計と機能
3. 学会等名 第67回高分子学会年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村 智貴
2. 発表標題 機能性糖鎖ハイブリッドナノ材料の創製とバイオ応用
3. 学会等名 第64回高分子研究発表会(神戸) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村 智貴、申 思詩、佐々木 善浩、秋吉 一成
2. 発表標題 糖鎖フォルダマーの設計とタンパク質インスパイアドナノ粒子の創製
3. 学会等名 第28回バイオ・高分子シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村 智貴、申 思詩、佐々木 善浩、秋吉 一成
2. 発表標題 糖鎖フォルダマーによる自己組織体形成と構造の記憶
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 廣瀬 慎、西村 智貴、澤田 晋一、佐々木 善浩、秋吉 一成
2. 発表標題 選択的分子透過能を示すペプチドポリマーベシクルの設計と機能
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 中村侑介、西村智貴、澤田晋一、佐々木善浩、秋吉一成
2. 発表標題 両親媒性糖鎖ポリマーからなる自己組織化フィルムの構築
3. 学会等名 第40回日本バイオマテリア学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomoki Nishimura, Naoki Sumi, Yuta Koda, Yoshihiro Sasaki, Kazunari Akiyoshi
2. 発表標題 Synthesis and self-assembly of carbohydrate-conjugated poly(2-oxazoline)s: Polymer vesicles with molecular permeability towards therapeutic nanofactories
3. 学会等名 the ACS Spring 2019 National Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 西村 智貴、秋吉 一成	4. 発行年 2019年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 76
3. 書名 現代化学 十一月号 夾雑系での分子デリバリー バイオトランスポートDDSナノファクトリー	

1. 著者名 西村 智貴、秋吉 一成	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本DDS学会	5. 総ページ数 228
3. 書名 Drug Delivery System 糖鎖高分子ベシクルの設計とDDSナノファクトリーとしての機能	

1. 著者名 日本化学会	4. 発行年 2018年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 204
3. 書名 生命機能に迫る分子化学 第6章 分子シャペロン機能を持つ人工分子システム	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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			
オーストラリア	ANSTO			