

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H04163

研究課題名(和文)新規シェル、コア設計による次世代スマート機能型高分子ミセルの創製

研究課題名(英文)Development of smart polymeric micelles based on novel shell and core designs

研究代表者

西山 伸宏(NISHIYAMA, Nobuhiro)

東京工業大学・科学技術創成研究院・教授

研究者番号：10372385

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、薬物送達システム(DDS)として有用性が実証されている高分子ミセルに関して、シェルとコアのそれぞれの課題を明確にし、それらを解決するための新規材料設計と機能評価を実施した。シェルに関しては、PEGに替わる新規材料として、がん細胞親和性ポリマーとpH応答性ベタインポリマーを開発し、がん集積性を飛躍的に高めることに成功した。一方、コアに関しては、タンニン酸とボロン酸基含有ポリマーの利用によって、さまざまな生理活性タンパク質を内包できる三元系高分子ミセルの調製法を確立し、内包タンパク質の血中滞留性およびがん集積性の向上、ならびにがん組織選択的な内包タンパク質の活性化に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、既存材料や従来的手法に囚われない新たなDDS設計を行い、その有用性を実証した。シェルに関しては、ポリエチレングリコール(PEG)の課題であるPEGジレンマを解決するpH応答性ベタインポリマーを開発し、PEGよりもはるかに高いがん集積性と選択性を実現することに成功した。本技術は、細胞内送達が必要な核酸医薬のDDSの設計にも極めて有用である。一方、コアに関しては、タンパク質やウイルスをポリマーと混合するだけで簡便に高分子ミセルに内包できる技術を確立した。近年、医薬品のモダリティは多様化し、バイオ医薬品が主流となりつつあるが、本技術はそれらバイオ医薬品の新規DDSとして期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we clarified the problems of shell and core for polymer micelles that have been proven to be useful as a drug delivery system (DDS), and conducted new material design and functional evaluation to solve them. Regarding the shell, we have developed a cancer cell-affinity polymer and a pH-responsive betaine polymer as new materials to replace PEG, and succeeded in dramatically increasing tumor accumulation of DDS. On the other hand, regarding the core, we have established a new method for preparing ternary polymeric micelles that can contain various bioactive proteins by using tannic acid and boronic acid group-containing polymers. The ternary micelles revealed the prolonged blood circulation and enhanced tumor accumulation as well as site-specific activation of the incorporated proteins.

研究分野：生体材料学、DDS

キーワード：薬物送達システム 高分子ミセル 生体適合性ポリマー がん標的化 タンニン酸 ボロン酸 生理活性タンパク質

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

薬物送達システム(DDS)は、制がん剤等の薬剤を患部選択的に集積させ、その有効性向上や副作用軽減を可能にする基盤技術として期待され、なかでも、コア-シェル型の高分子ミセルは構成要素であるブロック共重合体の精密設計によりサイズや機能を任意に制御できるナノ粒子型DDSとして大きな注目を集めてきた。一方、近年、核酸・タンパク質等のバイオ医薬品の市場拡大、イメージングや物理エネルギー治療等の急速な進歩によって、診断・治療薬となる候補物質が多様化し、それに伴うDDSへの機能、安全性面での要求が高まってきている。しかしながら、過去20年間で臨床応用へと進展したDDSに着目すると、ポリエチレングリコール(PEG)やポリ乳酸等の既存の材料が用いられ、薬剤封入法に関しても従来の物理的および化学的手法が利用されており、研究代表者は、診断・治療薬の多様化にも対応できる次世代のDDSの構築のためには既存材料や従来の手法に囚われない新たなDDS設計が必要であると考えに至った。そこで本研究においては、高分子ミセルの構成要素の核を成すシェルとコアに関して現状の課題を解決すべく新たな材料設計と機能評価を行った。

2. 研究の目的

本研究では、高分子ミセルのシェルとコア設計について現状の課題を解決するための新たな材料設計を行った。

高分子ミセルのシェルに関しては、これまでは細網内皮系(RES)等の異物認識機構の回避(ステルス機能の向上)を目的として、ポリエチレングリコール(PEG)が広く利用されてきたが、PEGは固形がん到達後に標的がん細胞との相互作用を抑制し、DDSのがん滞留性やがん細胞による取り込みが抑制される「PEGジレンマ」の問題があった。また、PEGは非分解性のために脳脈絡叢等の体内の特定の臓器・組織に蓄積し、細胞空泡化を惹起することも示唆されていた。そこで本研究では、ポリアミノ酸を基本骨格とする新規シェル材料(がん細胞親和性ペタインポリマーおよびpH応答性ペタインポリマー)の開発を行った。がん細胞親和性ペタインポリマーは、側鎖にGlutamine(Gln)構造を有し、がん細胞で過剰発現するGlnトランスポーター(ASCT2)と多価結合を介してがん細胞と選択的に相互作用することができる。一方、pH応答性ペタインポリマーPGlu(DET-Car)は、ペタイン構造のカチオン部位に2段階のプロトン化を示すエチレンジアミン構造を採用することによって、pH7.4では電荷の中性であるが、pH7以下の酸性環境でカチオン性に変化する特性を有している。どちらのポリマーも固形がん到達後にがん細胞との相互作用を示すためにPEGジレンマの解決が期待でき、生分解性のポリアミノ酸を基本骨格とすることで体内での長期蓄積が回避できるものと期待される。

高分子ミセルのコアに関しては、疎水性コアおよびカチオン性コアによるそれぞれ疎水性薬剤および核酸医薬の内包技術は確立されているが、比較的親水性の高いペプチドやタンパク質に対してはミセル内核への内包技術は未だ確立されていない。また、ペプチドやタンパク質は、有機溶媒を利用したミセル調製法では活性が損なわれる可能性がある。そこで本研究では、ペプチドやタンパク質と相互作用を示す物質(ペプチド、低分子)をミセルのコア設計に活用することを検討した。種々の分子を検討した結果、天然のポリフェノール類の一つであるタンニン酸(TA)がタンパク質の内包のためのコア設計に有用であることは明らかになった。

3. 研究の方法

がん細胞親和性ペタインポリマーおよびpH応答性ペタインポリマーは、それぞれポリ(L-リジン)の側鎖一級アミンへのアミノ酸誘導体の導入およびポリ(L-グルタミン酸)の側鎖カルボキシ基へのトリエチレンジアミン(DET)の導入とそれに続くMichael付加反応によるアクリル酸の導入により合成した。合成したポリマーは、¹H-NMR、GPC等によって解析した後、必要に応じてゼータ電位等の物性評価を行った。さらに、ポリマー単体およびポリマー修飾ナノ粒子(量子ドットおよび金ナノ粒子)のがん細胞による取り込み、担がんマウスにおける静脈内投与後の体内動態を評価した。

タンパク質内包ミセルに関しては、タンパク質とTAで複合体を形成させた後、側鎖にボロン酸基を導入したPEG-ポリ(L-リジン)を添加することにより調製した(三元系高分子ミセル)。ここでボロン酸基は、TAのガロイル基とpH応答性のボロン酸エステルを形成する。三元系ミセルは、サイズ分布の評価に加えて、pH応答性等の物性評価を実施し、がん細胞による取り込み、担がんマウスにおける体内動態を評価した。さらに機能性タンパク質として α -ガラクトシダーゼ(α -Gal)を搭載した三元系ミセルを調製し、in vitroおよびin vivoにおける酵素活性を評価した。

4. 研究成果

1)がん細胞親和性ペタインポリマーの機能評価

ポリ(L-リジン)の側鎖一級アミンへのアミノ酸誘導体の導入によりPLys(Gln)およびPLys(-Glu)を合成した(図1)。PLys(Gln)は、ポリマー側鎖にASCT2による認識部位を有しているのに

対して、PLys(-Glu)はGlnの-カルボキシ基とPLysの側鎖アミノ基の反応により合成した対照ポリマーである。ASCT2を過剰発現するヒト肺癌由来A549細胞による取り込みを評価したところ、PLys(Gln)はポリマーのポリマー重合度(DP)依存的に細胞取り込みが増大し、DPが262の場合においてPLys(Gln)はPLys(-Glu)の5倍の細胞取り込み量を示した(Fig.1(a)のPLys-262の結果)。次に、PLys(Gln)およびPLys(-Glu)のPEGブロック共重合体の細胞取り込みを評価した結果、PEG10k、20kにおいてはPEG-PLys(Gln)はPEG-PLys(-Glu)よりも高い細胞取り込みを示したが、PEG40kにおいてはPEG-PLys(Gln)とPEG-PLys(-Glu)の間に差異は認められなかった(Fig.1(a))。これはPEGの立体反発効果によりPLys(Gln)とASCT2の相互作用が抑制されたためであると考えられる。次に、PLys(Gln)およびPEG-PLys(Gln)の細胞取り込みにおけるASCT2阻害剤0-ベンジル-L-セリン(Bzl-Ser)の効果を検討した結果、PEG40kのブロック共重合体を除いてBzl-Serの濃度依存的な細胞取り込みの抑制が確認された(Fig.1(b))。この結果より、PLys(Gln)およびPEG20kまでのPEG-PLys(Gln)はASCT2特異的な細胞取り込みを示すものと考えられる。この結果に基づき、A549細胞の皮下移植モデルマウスにおける静脈内投与後の体内動態を評価したところ、PLys(Gln)は速やかな腎排泄を受けるためにがん集積性は認められなかったが、PEGの導入によりある程度の血中滞留性を示しながらASCT2特異的な細胞取り込みを示したPEG20k-PLys(Gln)は最も顕著ながん集積性を示した(Fig.1(c))。ASCT2特異的な細胞取り込みを示さないPEG20k-PLys(Gln)は腫瘍血管の透過性の亢進と未発達なリンパ系の構築に基づくEnhanced Permeability and Retention(EPR)効果に基づき時間依存的ながん集積性を示すものと考えられ、PEG20k-PLys(Gln)により得られたより速くより高いがん集積性はがん組織におけるPLys(Gln)とASCT2の相互作用に基づくものと考えられる。この結果より、PLys(Gln)はシエル材料として用いた場合に、ナノDDSのがん集積性を飛躍的に高めることができるものと考えられる。以上のように本項目では、がん細胞に集積した後にがん細胞と積極的に相互作用する新規水溶性ポリマーの開発に成功することができた。本研究成果は、ACS Appl. Bio Mater. 誌(4,7402-7407(2021))に掲載され、現在、さまざまなDDSのシエル材料としての応用に関する研究を進めている。

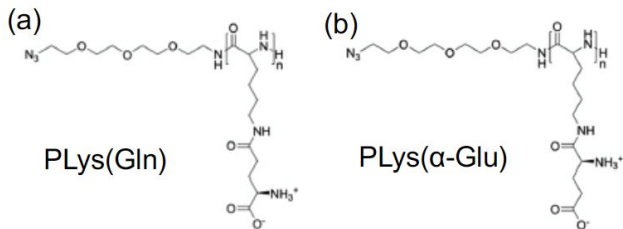


Fig.1 PLys(Gln)およびPLys(-Glu)の化学構造

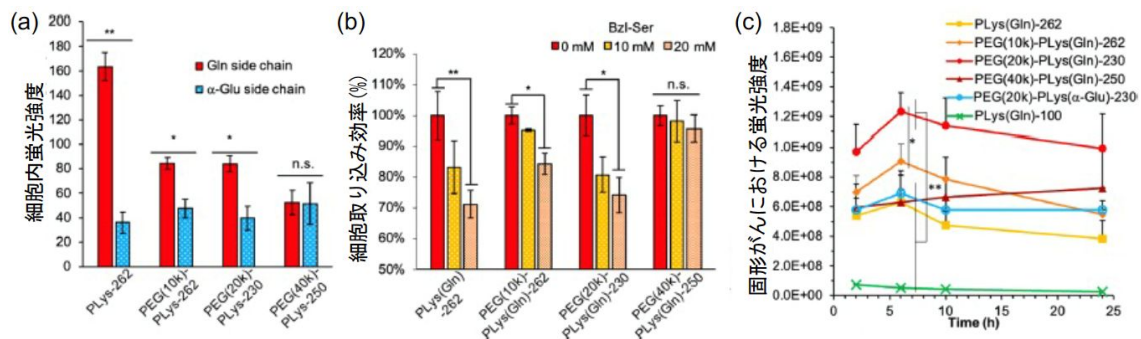


Fig.2 (a)PLys(Gln)およびPLys(-Glu)のA549細胞による取り込み; (b)PLys(Gln)の細胞取り込みにおけるBzl-Serの効果; (c)PLys(Gln)およびPEG-PLys(Gln)の固形がん集積性

2)pH 応答性ベタインポリマーのシエル材料としての機能評価

pH 応答性ベタインポリマー (PGlu(DET-Car))(Fig.3(a))は、血中のpH7.4においては電荷的中性を示すが、腫瘍内のpH6.5-6.8においてはカチオン性に変化し、腫瘍内滞留性を改善し、がん細胞による取り込みを促進させることができる「PEGシレンマ」を解決できる新規シエル材料である(Fig.3(a))。これまでに量子ドットの表面修飾においてPGlu(DET-Car)はPEGと同等の血中滞留性を示す一方で、がん集積性を顕著に増大させる効果が我々のこれまでの研究で明らかになっている(Angew. Chem. Int. Ed. 57, 5057-5061(2018))。そこで本研究においては、PGlu(DET-Car)の更なる機能解析と最適化を推進

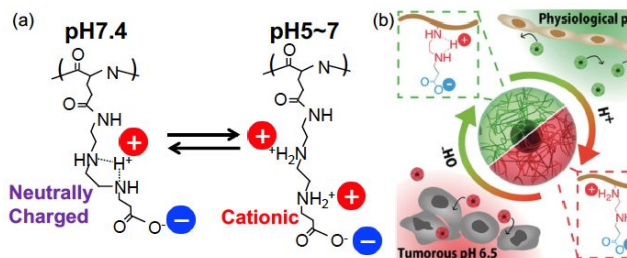


Fig.3 (a)PGlu(DET-Car)の化学構造; (b)PGlu(DET-Car)のスマートシエルとしての機能の模式図

した。PGlu(DET-Car)および非 pH 応答性のベタインポリマー-PGlu(DET-EDA)ならびにPEGで表面修飾を行った金ナノ粒子(AuNP)の Maus 大腸がん由来 C26 細胞の皮下移植モデルマウスにおける体内動態を評価したところ、ベタインポリマー修飾 AuNP は PEG 修飾 AuNP よりも優れた血中滞留性を示し、肝臓および脾臓への集積が有意に抑制されることが確認された。Fig. 4 においては肝臓における凍結切片の蛍光画像を示しているが、PEG 修飾 AuNP は肝実質細胞への取り込みが確認されたが、ベタインポリマー修飾 AuNP においては肝実質細胞による取り込みが確認されなかった(Fig. 4(b))。

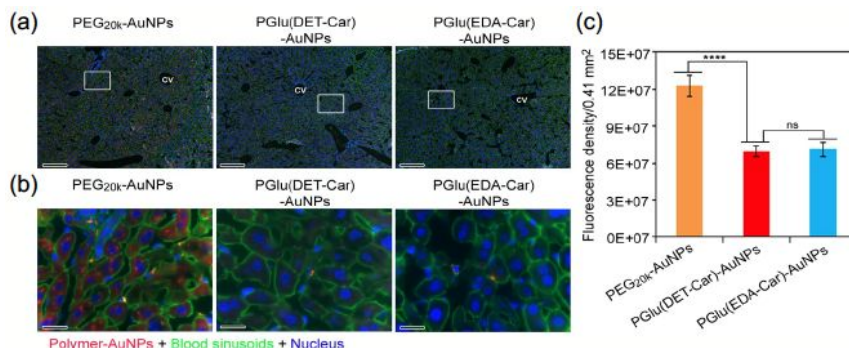


Fig. 4 ポリマー修飾 AuNP の肝臓での分布[(a)(b)]と集積量[(c)]

Fig. 4 においては肝臓における凍結切片の蛍光画像を示しているが、PEG 修飾 AuNP は肝実質細胞への取り込みが確認されたが、ベタインポリマー修飾 AuNP においては肝実質細胞による取り込みが確認されなかった(Fig. 4(b))。

ポリマー修飾 AuNP のがん集積性を評価したところ、PGlu(DET-Car)修飾 AuNP は PEG および PGlu(DET-EDA)修飾 AuNP よりも顕著な時間依存性的がん集積性を示した(Fig. 5(a))。さらに投与量依存性を検討したところ、PEG および PGlu(DET-EDA)修飾 AuNP では投与量依存性は認められなかったが、PGlu(DET-Car)修飾 AuNP は投与量依存性的ながん集積性を示し、2mg/kg の投与量において32%投与量/g腫瘍という過去に報告例の無い極めて高いレベルのがん集積性が実現された(Fig. 5(b))。そこで、このメカニ

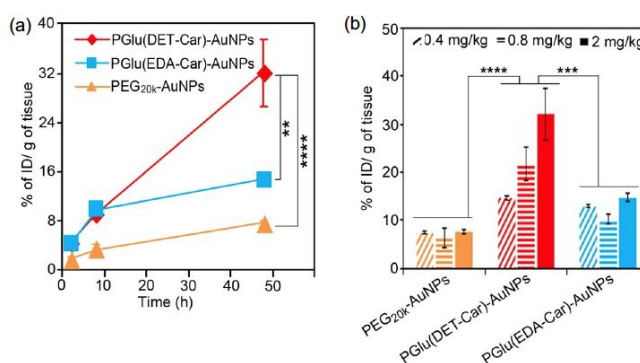


Fig. 5 ポリマー修飾 AuNP のがん集積性 (a)時間依存性 (b)投与量依存性

ズムを考察するために腫瘍内分布の評価を行った。腫瘍血管と AuNP の二重染色においては、PEG および PGlu(DET-EDA)修飾 AuNP は腫瘍血管の辺縁部に集積していたのに対して、PGlu(DET-Car)修飾 AuNP は腫瘍血管から離れた腫瘍深部に到達していることが確認された(Fig. 6(a))。PGlu(DET-Car)修飾 AuNP の腫瘍浸透性は蛍光強度の定量解析の結果からも明らかである(Fig. 6(b))。一方、腫瘍内低酸素領域(Hypoxia)と AuNP の二重染色においては、PEG および PGlu(DET-EDA)修飾 AuNP では Hypoxia への集積は見られなかったが、PGlu(DET-Car)修飾 AuNP は Hypoxia に集積していることが明らかになった(Fig. 6(b))。一般的に、Hypoxia は嫌氣的代謝によって pH の低下が顕著であり、PGlu(DET-EDA)のカチオンの増加が AuNP の Hypoxia への集積に寄与したものと考えられる。これらの結果より、PGlu(DET-Car)修飾 AuNP は、腫瘍に集積した後、腫瘍組織に浸透することで投与量依存性的ながん集積性を示したものと考えられる。すなわち、従来の PEG 修飾ナノ DDS

は不均一な腫瘍内分布を示すことが報告されているが、PGlu(DET-Car)修飾ナノ粒子はより均一な分布を示すために PEG 修飾ナノ DDS が到達できない多くの集積サイトがあるものとみなすことができ、その結果として投与量依存性的かつ極めて高い腫瘍集積性が実現できたものと思われる。本研究成果は、J. Control. Release 誌 (346,392-404(2022))に掲載されている。

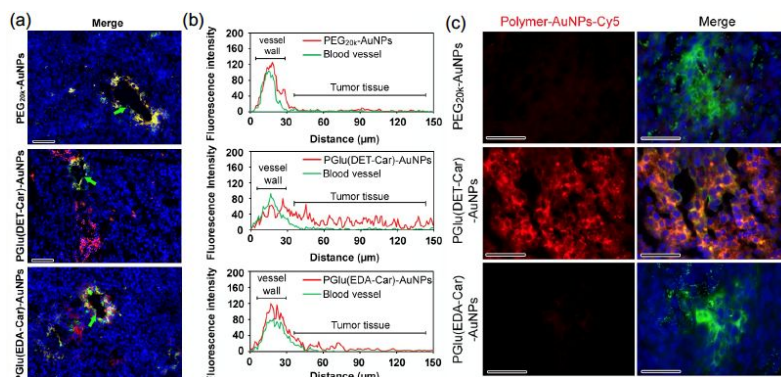


Fig. 6 腫瘍における(a)血管(緑)とポリマー修飾 AuNP(赤)の二重染色; (b)ポリマー修飾 AuNP の腫瘍浸透性; (c)Hypoxia(緑)とポリマー修飾 AuNP(赤)の二重染色

本研究では、さらに pH 応答性ベタインポリマーのアニオン性基の検討を行い、カルボベタインからスルホベタインにすることでがん細胞による取り込みが顕著に増大することも確認した(未発表データ)。加えて、本研究では、pH 応答性ベタインポリマーをシェルとして利用した核

酸医薬のデリバリーシステムも開発し、PEG 修飾 DDS と比較して、がん細胞による取り込みと遺伝子導入効率の向上、担がんマウスにおけるがん集積性と遺伝子発現効率の上昇も確認することができた(未発表データ)。

2)高分子ミセルのコア設計によるタンパク質デリバリー

本研究では、タンパク質と TA で複合体を形成させた後、側鎖にボロン酸基を導入した PEG-ポリ(L-リジン)を添加することにより三元系高分子ミセルを調製する方法を確立した。緑色蛍光タンパク質(GFP)内包ミセルに対しては、プロテアーゼに対する安定性、細胞内取り込み、担がんマウスにおける優れた血中滞留性と固形がん集積性が確認され、その成果を *Biomacromolecules* 誌

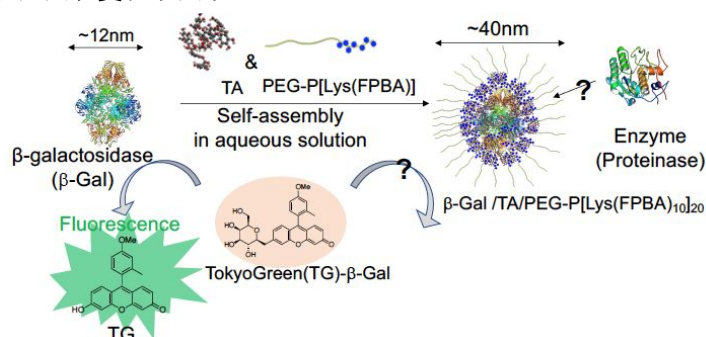


Fig.7 -Gal 内包三元系ミセルの構築

(21, 3826-3835(2020))に発表した。そこで本研究では具体的な機能を有するタンパク質として -ガラクトシダーゼ(-Gal)のデリバリーへと応用した。-Gal に、TA、PEG-PLys(FPBA)を混合することで約 40nm の三元系ミセル(-Gal/TA/PEG-PLys(FPBA))の形成が確認された(Fig.7)。三元系ミセルの酵素活性は、TokyoGreen(TG)-Gal を用いて評価した(TG-Gal は Gal による基質の切断により蛍光体の TG を生成)。その結果、-Gal/TA 複合体と三元系ミセルは共に複合体の形成により 70%程度の見かけの酵素活性の低下(V_{max} の減少)を示したが、がん細胞と培養後に TG-Gal を添加し酵素活性を測定したところ、-Gal と同等の酵素活性を示すことが確認された。この結果は、-Gal/TA 複合体と三元系複合体は細胞内で解離し、-Gal の活性が回復したことを示唆している。次に、タンパク質分解酵素(Proteinase K)に対する安定性を評価したところ、-Gal 単独、-Gal/TA 複合体では分解により約 60%の酵素活性の低下が認められたが、三元系ミセルは 85%の酵素活性を維持していることが確認された。これらの結果より、三元系ミセルは、タンパク質分解酵素から内包タンパク質を安定に保護する一方で、細胞内に取り込まれた後に、タンパク質の酵素活性を回復できるキャリアであることが示唆された。次に、-Gal 単独、-Gal/TA 複合体、三元系ミセルの血中滞留性およびがん集積性(C26 細胞皮下移植モデル)を評価した。その結果、-Gal 単独、-Gal/TA 複合体は速やかに血中から消失したのに対して、三元系ミセルは顕著な血中滞留性の向上を示し(Fig.8(a))、-Gal 単独、-Gal/TA 複合体の 7-8 倍のがん集積性を示した(Fig.8(b))。さらに、-Gal 単独、-Gal/TA 複合体、三元系ミセルを静脈内投与 24 時間後に、TG-Gal を静脈内投与し、45 分後の各組織・臓器の TG の蛍光強度を測定した。その結果、-Gal/TA 複合体は肝臓、次いで肺に強い TG の蛍光を示したのに対して、三元系ミセルは肝臓および肺における TG の蛍光を大きく減少させ、がん組織に最も強い蛍光を示すことが確認された(Fig.8(c))。これらの結果より、三元系ミセルは、内包酵素をがん組織に効率的に送達し、がん組織選択的な酵素反応を惹起することが確認され、酵素プロドラッグ治療等への応用の可能性が示唆された。本研究成果は、*ACS Appl. Mater. Inter.* 誌(13, 54850-54859(2021))に掲載されている。

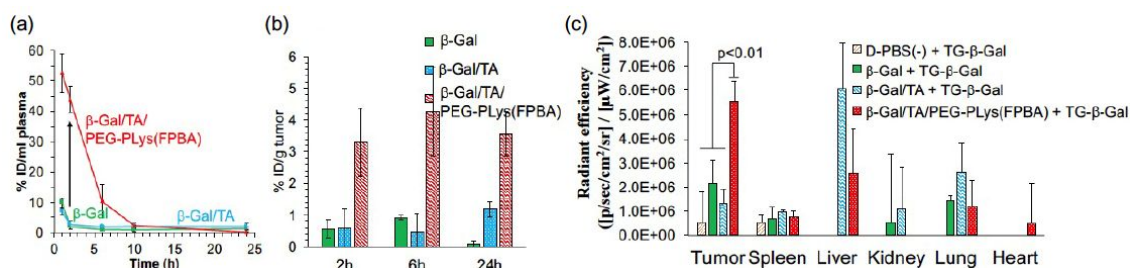


Fig.8 -Gal 内包三元系ミセル[-Gal/TA/PEG-PLys(FPBA)]の血中滞留性(a)、固形がん集積性(b)および各組織における -Gal 酵素活性(c)

本研究では、タンパク質の場合と同様に TA とボロン酸基含有ポリマーを利用して、遺伝子治療に使用されるアデノ随伴ウイルス(AAV)を内包した三元系ミセルの構築にも成功した。AAV 内包三元系ミセルは、中和抗体存在下においても細胞に対して効率的な遺伝子導入活性を示し、担がんマウスへの投与において肝臓等の正常組織での遺伝子発現を大幅に低下させ、がん選択的な遺伝子導入を可能にすることが確認されている(未発表データ)。以上のように本研究では、ミセルのコア設計により、従来の高分子ミセルでは内包が困難なタンパク質やウイルスを効率的に内包させ、それらの標的選択的なデリバリーと標的組織での選択的活性化を実現することに成功した。本技術は、極めて汎用性が高く、さまざまなバイオ医薬品の送達システムとして期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 A. Awaad H. Takemoto, M. Iizuka, K. Ogi, Y. Mochida, A.-H. Ranneh, M. Toyoda, M. Matsui, T. Nomoto, K. Hayashi, K. Tomoda, T. Ohtake, Y. Miura, N. Nishiyama	4. 巻 346
2. 論文標題 Changeable net charge on nanoparticles facilitates intratumor accumulation and penetration.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Control. Release	6. 最初と最後の頁 392-404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2022.04.025	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 Y. Honda, T. Nomoto, M. Matsui, H. Takemoto, Y. Miura, N. Nishiyama	4. 巻 13
2. 論文標題 Sequentially self-assembled nanoreactor comprising tannic acid and phenylboronic acid-conjugated polymers inducing tumor-selective enzymatic activity.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Appl. Mater. Inter.	6. 最初と最後の頁 54850-54859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acssami.1c20188	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 H. Guo, T. Nomoto, S. E. Muttaqien, X. Sun, K. Komoto, M. Matsui, Y. Miura, N. Nishiyama	4. 巻 18
2. 論文標題 Polymeric iron chelators enhancing pro-oxidant antitumor efficacy of vitamin C by inhibiting the extracellular fenton reaction.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Pharm.	6. 最初と最後の頁 4475-4485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00673	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. Honda, T. Nomoto, H. Takemoto, M. Matsui, K. Taniwaki, H. Guo, Y. Miura, N. Nishiyama	4. 巻 4
2. 論文標題 Systemically applicable glutamine-functionalized polymer exerting multivalent interaction with tumors overexpressing ASCT2.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Applied Bio Materials	6. 最初と最後の頁 7402-7407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsabm.1c00771	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 J. Liu, H. Cabral, T. Aoki, N. Nishiyama, Y. Huang, K. Kataoka, P. Mi	4. 巻 15
2. 論文標題 Nanoprobe-based magnetic resonance imaging of hypoxia predicts responses to radiotherapy, immunotherapy, and sensitizing treatments in pancreatic tumors.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Nano	6. 最初と最後の頁 13526-13538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsnano.1c04263	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 T. Nomoto, Y. Yao, Y. Inoue, M. Suzuki, K. Kanamori, H. Takemoto, M. Matsui, K. Tomoda, N. Nishiyama	4. 巻 332
2. 論文標題 Fructose-functionalized polymers to enhance therapeutic potential of p-boronophenylalanine for neutron capture therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Control. Release	6. 最初と最後の頁 184-193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2021.02.021	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. Muttaiqien, T. Nomoto, X. Dou, H. Takemoto, M. Matsui, N. Nishiyama	4. 巻 328
2. 論文標題 Photodynamic therapy using LCST polymers exerting pH-responsive isothermal phase transition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Control. Release	6. 最初と最後の頁 608-616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2020.09.036	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 X. Sun, T. Nomoto, H. Takemoto, M. Matsui, H. Guo, Y. Sun, Y. Miura, N. Nishiyama*	4. 巻 329
2. 論文標題 Potential urinary monitoring of the enhanced permeability and retention effect using MMP-2-responsive poly(ethylene glycol) derivatives	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Control. Release	6. 最初と最後の頁 513-523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2020.09.004	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 K. Komoto, T. Nomoto, S. Muttaqien, H. Takemoto, M. Matsui, Y. Miura, N. Nishiyama*	4. 巻 112
2. 論文標題 Iron chelation cancer therapy using hydrophilic block copolymers conjugated with deferoxamine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 410-421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14607	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 H. Takemoto, N. Nishiyama	4. 巻 53
2. 論文標題 Construction of nanomaterials based on pH-responsive polymers for effective tumor delivery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Polymer J.	6. 最初と最後の頁 1353-1360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41428-021-00542-7	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. Honda, T. Nomoto, M. Matsui, H. Takemoto, Y. Kaihara, Y. Miura, N. Nishiyama	4. 巻 21
2. 論文標題 Sequential self-assembly using tannic acid and phenylboronic acid-modified copolymers for potential protein delivery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 3826-3835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.0c00903	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 H. Takemoto, T. Inaba, T. Nomoto, M. Matsui, X. Liu, M. Toyoda, Y. Honda, K. Taniwaki, N. Yamada, J. Kim, K. Tomoda, N. Nishiyama	4. 巻 235
2. 論文標題 Polymeric modification of gemcitabine via cyclic acetal linkage for enhanced anticancer potency with negligible side effects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 119804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2020.119804	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. Nomoto, Y. Inoue, Y. Yao, M. Suzuki, K. Kanamori, H. Takemoto, M. Matsui, K. Tomoda, N. Nishiyama	4. 巻 6
2. 論文標題 Poly(vinyl alcohol) boosting therapeutic potential of p-boronophenylalanine in neutron capture therapy by modulating metabolism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eaaz1722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aaz1722	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. Hirose, M. Maeda, Y. Konishi, J. Okamoto, S. Ikuta, Y. Okamoto, H. Ishii, S. Yoshizawa, S. Umemura, T. Ueyama, S. Tamano, A. Sofuni, K. Takemae, K. Masamune, H. Iseki, N. Nishiyama, K. Kataoka, Y. Muragaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Sonodynamic therapy with anticancer micelles and high-intensity focused ultrasound in treatment of canine cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front. Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2019.00545	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 H. Takemoto, C.L. Wang CL, T. Nomoto, M. Matsui, K. Tomoda, N. Nishiyama	4. 巻 20
2. 論文標題 Pyruvate responsiveness based on α -oxohydrazone formation for intracellular siRNA release from polyion complex-based carriers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 2305-2314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.9b00261	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. Watanabe, K. Hayashi, K. Toh, H. J. Kim, X. Liu, H. Chaya, S. Fukushima, K. Katsushima, Y. Kondo, S. Uchida, S. Ogura, T. Nomoto, H. Takemoto, H. Cabral, H. Kinoh, H. Y. Tanaka, M. R. Kano, Y. Matsumoto, H. Fukuhara, S. Uchida, M. Nangaku, K. Osada, N. Nishiyama, K. Miyata, K. Kataoka	4. 巻 10
2. 論文標題 In vivo rendezvous of small nucleic acid drugs with charge-matched block cationomers to target cancers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09856-w	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.E. Muttaqien, T. Nomoto, H. Takemoto, M. Matsui, K. Tomoda, N. Nishiyama	4. 巻 20
2. 論文標題 Poly(N-isopropylacrylamide)-based polymer inducing isothermal hydrophilic-to-hydrophobic phase transition via detachment of hydrophilic acid-labile moiety	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 1493-1504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.8b01465	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. Chida, Y. Miura, H. Cabral, T. Nomoto, K. Kataoka, N. Nishiyama	4. 巻 292
2. 論文標題 Epirubicin-loaded polymeric micelles effectively treat axillary lymph nodes metastasis of breast cancer through selective accumulation and pH-triggered drug release	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Control. Release	6. 最初と最後の頁 130-140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2018.10.035	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. Toshiyama R, M. Konno, H. Eguchi, H. Takemoto, T. Noda, A. Asai, J. Koseki, N. Haraguchi, Y. Ueda, K. Matsushita, K. Asukai, T. Ohashi, Y. Iwagami, D. Yamada, D. Sakai, T. Asaoka, T. Kudo, K. Kawamoto, K. Gotoh, S. Kobayashi, T. Satoh, Y. Doki, N. Nishiyama, M. Mori, H. Ishii	4. 巻 38
2. 論文標題 Poly(ethylene glycol)-poly(lysine) block copolymer-ubenimex conjugate targets aminopeptidase N and exerts an antitumor effect in hepatocellular carcinoma stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 244-260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-018-0406-x	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 X. Dou, T. Nomoto, H. Takemoto, M. Matsui, K. Tomoda, N. Nishiyama	4. 巻 8
2. 論文標題 Effect of multiple cyclic RGD peptides on tumor accumulation and intratumoral distribution of IRDye 700DX-conjugated polymers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 6077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-26593-0	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 A.-H. Ranneh, H. Takemoto, S. Sakuma, A. Awaad, T. Nomoto, Y. Mochida, M. Matsui, K. Tomoda, M. Naito, N. Nishiyama	4. 巻 57
2. 論文標題 n ethylenediamine-based switch to control the polyzwitterion charge at tumorous pH for effective tumor accumulation of coated nanomaterials	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 5057-5061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201801641	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. Nomoto, N. Nishiyama	4. 巻 178
2. 論文標題 Design of drug delivery systems for physical energy-induced chemical surgery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 583-596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2018.03.038	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82件 (うち招待講演 17件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 西山伸宏
2. 発表標題 精密高分子設計を基盤とする中分子バイオ医薬品のDDS開発
3. 学会等名 第17回 日本がん分子標的治療学会 TRワークショップ 次世代がん創薬としての中分子領域薬の開発フロンティア (オンライン開催) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 高分子の精密設計に基づくがん診断・治療用ナノマシンの創製
3. 学会等名 日本薬学会第142年会 一般シンポジウムS29 元素の力で切り拓く新時代の創薬イノベーション~多元素化合物による 革新的生物機能分子の創製 (オンライン開催) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Novel core-shell design for smart polymeric micelles
3. 学会等名 Materials Research Meeting 2021 (MRM2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本田雄士, 野本貴大, 松井誠, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 効率的なタンパク質送達を指向したタンニン酸とフェニルボロン酸導入高分子で構成されたタンパク質内包三元系複合体の構築
3. 学会等名 第70回高分子討論会(オンライン開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Guo Haochen, 野本貴大, 松井誠, Voon Yan Ming, ソン イーロン, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 高分子鉄キレート剤を利用した腫瘍免疫逃避環境の克服
3. 学会等名 第70回高分子討論会(オンライン開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾拓海, 本田雄士, 野本貴大, 松井誠, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 タンニン酸とフェニルボロン酸導入高分子で構築された自己会合型Cas9 RNP送達システムの開
3. 学会等名 第70回高分子討論会(オンライン開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白倉幸一, 本田雄士, 野本貴大, 松井誠, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 官能基が異なるボロン酸導入高分子とタンニン酸で構成されたタンパク質三元系複合体の安定性評価
3. 学会等名 第70回高分子討論会 (オンライン開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuto Honda, Takahiro Nomoto, Makoto Matsui, Yutaka Miura, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Construction of sequential self-assembled protein ternary complex utilizing boronic acid conjugated-polymer and tannic acid for protein delivery
3. 学会等名 ACS Fall 2021 (オンライン開催) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小成田翔, 野本貴大, 金盛開人, 鈴木実, 松井誠, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 Poly(vinyl alcohol)によるD-4-boronophenylalanineの治療効果向上
3. 学会等名 第17回日本中性子捕捉療法学会学術大会(KKRホテル熱海/オンライン開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本田雄士, 福原菜摘, 浮田菜央, 松井誠, 大野哲史, 野本貴大, 西山伸宏, 保科克行, 三浦裕
2. 発表標題 ボロン酸エステルを介したスタチン内包高分子型ミセルの構築および薬理効果
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会(幕張メッセ国際会議場/オンライン開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本田雄士, 野本貴大, 松井誠, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 タンニン酸とフェニルボロン酸導入高分子から成る自己会合型ナノリアクターの構築および酵素プロドラッグ療法への応用
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会(幕張メッセ国際会議場/オンライン)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長尾周平, 本田雄士, 喜納宏昭, 野本貴大, Liu Xueying, Dirisala Anjaneyulu, 松井誠, 三浦裕, 片岡一則, 西山伸宏
2. 発表標題 アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターの中和抗体および副作用を克服するAAV/タンニン酸/ボロン酸導入高分子三元系複合体の構築
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会(幕張メッセ国際会議場/オンライン開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大橋遼太郎, 本田雄士, 松井誠, 野本貴大, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 タンニン酸とフェニルボロン酸導入高分子で構成されるオポアルブミン封入三元系複合体の構築とがん免疫療法への応用
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会(幕張メッセ国際会議場/オンライン)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾拓海, 本田雄士, 野本貴大, 松井誠, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 タンニン酸とフェニルボロン酸修飾高分子からなるCRISPR/Casタンパク質デリバリーシステム
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会(オンライン開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Guo Haochen, 野本貴大, 松井誠, 河本花奈, Muttaqien Sjaikhurrizal El, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 高分子鉄キレート剤を用いた腫瘍内鉄イオン制御とそのアスコルビン酸の抗腫瘍効果への影響に関する検討
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会(幕張メッセ国際会議場/オンライン)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野本貴大, 小成田翔, 鈴木実, 松井誠, 西山伸宏
2. 発表標題 ポリビニルアルコールを利用したボロノフェニルアラニンの中性子捕捉療法における治療効果向上
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会(幕張メッセ国際会議場/オンライン)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本田雄士, 野本貴大, 松井誠, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 タンニン酸とフェニルボロン酸導入高分子の自己会合によって形成されたナノリアクターの酵素プロドラッグ療法への応用
3. 学会等名 第31回バイオ・高分子シンポジウム(オンライン開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小成田翔, 野本貴大, 金盛開人, 鈴木実, 松井誠, 三浦裕, 西山伸
2. 発表標題 Poly(vinyl alcohol)と D-4-boronophenylalanine から構成される 薬物送達システムによるホウ素中性子捕捉療法の検討
3. 学会等名 第70回高分子学会年次大会(オンライン開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊田真広, 武元宏泰, 野本貴大, 松井 誠, 三浦 裕, 西山伸宏
2. 発表標題 高分子ペプチド内のイオン性基の種類・間隔の制御と腫瘍内pH応答性への展開
3. 学会等名 第69回高分子学会年次大会(オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武元宏泰, 野本貴大, 松井誠, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 環状アセタール構造を介したゲムシタピンのポリアミノ酸への導入と薬効増大および副作用低減
3. 学会等名 第69回高分子学会年次大会(オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Guo Haochen, 野本貴大, 河本花奈, ムツタキンシャイクリザルエル, ソンショウギョウ, 武元宏泰, 松井誠, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 Effect of polymeric iron-chelators on high-dose vitamin C therapy
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術大会(オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武元宏泰, 稲葉高德, 野本貴大, 松井誠, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 環状アセタール構造に基づくゲムシタピン担持型高分子の開発とその機能評価および副作用低減
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術大会(オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 SUN Yudi, 武元宏泰, 野本貴大, 松井誠, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 ASO-PEG結合体の開発と単分子ASO内包キャリアへの展開
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術大会(オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松井誠, 海原悠可, 武元宏泰, 野本貴大, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 骨折治癒促進効果を有するDDS 医薬品の創製
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術大会(オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Guo Haochen, 野本貴大, 河本花奈, ムツタキンシャイクリザルエル, ソンショウギョウ, 武元宏泰, 松井誠, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 高濃度ビタミンC療法の治療効果向上を指向した高分子鉄キレート剤
3. 学会等名 第69回高分子討論会(オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 I Dewa Agung Panji Dwipayana, Yuto Honda, Takahiro Nomoto, Hiroyasu Takemoto, Makoto Matsui, Yutaka Miura, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Development of a versatile drug delivery system using tannic acid and boronic acid-conjugated polymer
3. 学会等名 第69回高分子討論会(オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河本花奈, 野本貴大, Sjaikhurrizal El Muttaqien, 武元宏泰, 松井誠, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 がん鉄キレート療法のための効率的な除鉄を実現する機能性高分子の開発
3. 学会等名 第69回高分子討論会(オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野本貴大, 井上透矢, Yao Ying, 鈴木実, 金盛開人, 小成田翔, 武元宏泰, 松井誠, 西山伸宏
2. 発表標題 中性子捕捉療法におけるボロノフェニルアラニンの治療効果を向上する機能性高分子の開発
3. 学会等名 第69回高分子討論会(オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sun Yudi, 武元宏泰, 野本貴大, 松井誠, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 ASO-分岐PEG結合体を内包する小分子キャリアの開発 および機能評価
3. 学会等名 第69回高分子討論会(オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 豊田真広, 武元宏泰, 野本貴大, 松井誠, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 腫瘍内pH応答性の獲得を目指した高分子ベタイン内の両イオン性基の種類・間隔の検討
3. 学会等名 第69回高分子討論会(オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武元宏泰, 野本貴大, 松井誠, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 高分子修飾によるsiRNA周囲の空間支配と薬理機構制御
3. 学会等名 第69回高分子討論会(オンライン開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西山伸宏
2. 発表標題 高分子の精密設計に基づくホウ素薬剤送達システムの開発
3. 学会等名 令和2年度京都大学複合原子力科学研究所専門研究会「京都大学複合原子力科学研究所におけるBNCT 研究の多様化・高度化に関する研究会」(オンライン開催)(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西山伸宏
2. 発表標題 高分子の精密設計に基づくナノDDSの開発
3. 学会等名 お茶の水がん学アカデミア第162回集会(オンライン開催)(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西山伸宏
2. 発表標題 pH反応性ポリマーとナノ粒子
3. 学会等名 第5回MRIアライアンス・シンポジウム(オンライン開催)(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西山伸宏
2. 発表標題 機能性ポリマーの精密設計に基づくナノメディシンの開発
3. 学会等名 第15回理研「バイオものづくり」シンポジウム(オンライン開催)(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Shell and core design of polymeric micelles for delivery of biopharmaceuticals
3. 学会等名 A3 Foresight & 5 Star Alliance Joint Workyoushop (Online Meeting)(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Noburhiro Nishiyama
2. 発表標題 Design of functional polymers for smart nanomedicine
3. 学会等名 Liposome Research Days (LRD2019) in Sapporo, Hokkaido University, Sapporo, Japan(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西山伸宏
2. 発表標題 精密高分子設計に基づくDDSとPDT応用
3. 学会等名 PhotoDynamic Medicine 2019 (PDM2019)、ホテルグランドヒル市ヶ谷、東京(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西山伸宏
2. 発表標題 機能性高分子の精密設計に基づく医療ナノマシンの創製
3. 学会等名 ニューモダリティと有機合成化学” 研究部会, 第2回勉強会 化学会館, 東京 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Nomoto, Yukiya Inoue, Ying Yao, Minoru Suzuki, Kaito Kanamori, Hiroyasu Takemoto, Makoto Matsui, Keishiro Tomoda, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Metabolism-controlled boron delivery systems composed of biocompatible polymers and boronophenylalanine for neutron capture therapy
3. 学会等名 he ACS Spring 2019 National Meeting, Orange County Convention Center, FL, USA (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武元宏泰, アワード アジズ, 野本貴大, 松井誠, 西山伸宏
2. 発表標題 腫瘍 pH 応答性高分子ペタインの開発とナノ粒子のがん送達への展開
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会、パシフィコ横浜、横浜
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井誠, 海原悠可, 武元宏泰, 野本貴大, 西山伸宏
2. 発表標題 薬物送達技術を応用した新規骨折治療法の開発
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会、パシフィコ横浜、横浜
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金盛開人, 野本貴大, 鈴木実, 武元宏泰, 松井誠, 西山伸宏
2. 発表標題 ボロン酸エステルを利用したホウ素薬物送達キャリアの開発
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会、パシフィコ横浜、横浜
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河本花奈, 野本貴大, 武元宏泰, 松井誠, 西山伸宏
2. 発表標題 がん治療を指向した生体内鉄イオンをキレートする機能性高分子の開発
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会、パシフィコ横浜、横浜
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野本貴大, 井上透矢, Yao Ying, 金盛開人, 鈴木実, 武元宏泰, 松井誠, 友田敬士郎, 西山伸宏
2. 発表標題 生体適合性高分子とp-boronophenylalanineから構成されるホウ素送達システムの開発と構成高分子の物性が体内動態と治療効果に与える影響に関する考察
3. 学会等名 第16回日本中性子捕捉療法学会、京都大学宇治キャンパス、京都
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本田雄士, 山田直生, 武元宏泰, 野本貴大, 松井誠, 友田敬士郎, 西山伸宏
2. 発表標題 がん細胞の高密度グルタミントランスポーターと選択的な相互作用を示す機能性高分子の開発
3. 学会等名 第68回高分子討論会、福井大学 文京キャンパス、福井
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野寺彩, 武元宏泰, 野本貴大, 松井誠, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 温度応答性高分子-siRNA結合体の合成と外部刺激によるsiRNAの生物活性制御
3. 学会等名 第68回高分子討論会、福井大学 文京キャンパス、福井
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武元宏泰, アワード アジズ, ラネー アブドゥルハカム, 野本貴大, 松井誠, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 腫瘍内pH応答性高分子ベタインの設計と被覆ナノ粒子への展開
3. 学会等名 第68回高分子討論会、福井大学 文京キャンパス、福井
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野本貴大, Sjaikhurrizal El Muttaqien, 武元宏泰, 松井誠, 西山伸宏
2. 発表標題 腫瘍内低pH環境に応答して親水-疎水相転移挙動を示す高分子コンジュゲート型光増感剤
3. 学会等名 PhotoDynamic Medicine 2019 (PDM2019)、ホテルグランドヒル市ヶ谷、東京
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河本花奈, 野本貴大, 武元宏泰, 松井誠, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 がん治療のための効率的な生体内の除鉄を実現する機能性高分子の開発
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会大会、つくば国際会議場、つくば
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野本貴大, 井上透矢, Yao Ying, 金盛開人, 鈴木実, 武元宏泰, 松井誠, 西山伸宏
2. 発表標題 生体適合性高分子とボロノフェニルアラニンから構成される中性子捕捉療法用代謝制御型ホウ素送達システム
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会大会、つくば国際会議場、つくば
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Nomoto, Xuebo Dou, Hiroyasu Takemoto, Makoto Matsui, Keishiro Tomoda, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Photosensitizer delivery to tumor cells and tumor-associated vasculature using functional polymers
3. 学会等名 7th International ALA and Protoporphyrin IX Symposium (IAPS7)、北海道大学、札幌（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金盛開人, 野本貴大, 鈴木実, 武元宏泰, 松井誠, 西山伸宏
2. 発表標題 糖修飾高分子とホウ素薬物から構成される薬物送達システムの開発
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会、大阪府立国際会議場、大阪
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野寺彩, 武元宏泰, 野本貴大, 友田敬士郎, 松井誠, 西山伸宏
2. 発表標題 ポリイオンコンプレックスを利用した温度応答性高分子-siRNA結合体の細胞内導入と外部刺激によるsiRNAの生物活性制御
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会、大阪府立国際会議場、大阪
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 豊田真広, 武元 宏泰, 野本貴大, 松井誠, 西山伸宏
2. 発表標題 腫瘍内pH応答性高分子ペタイン内のイオン性基間距離の検討
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会、大阪府立国際会議場、大阪
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本田雄士, 山田直生, 武元宏泰, 野本貴大, 松井誠, 友田敬士郎, 西山伸宏
2. 発表標題 がん細胞の高密度グルタミントランスポーターを標的として選択的な相互作用を示す機能性高分子の開発
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会、大阪府立国際会議場、大阪
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野寺彩, 武元宏泰, 野本貴大, 友田敬士郎, 松井誠, 西山伸宏
2. 発表標題 温度応答性高分子-siRNA結合体とのポリイオンコンプレックス形成と外部刺激によるsiRNA の薬効制御
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会、パシフィコ横浜、横浜
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本田雄士, 野本貴大, 松井誠, 武元宏泰, 海原悠可, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 ボロン酸導入高分子とタンニン酸を用いた細胞内環境応答タンパク質送達システムの構築
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会大会、つくば国際会議場、つくば
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武元宏泰, 稲葉高德, 野本貴大, 松井誠, 三浦裕, 西山伸宏
2. 発表標題 環状アセタール構造に基づくゲムシタピンの高分子修飾と制がん効果増大及び副作用低減
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会大会、つくば国際会議場、つくば
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Nomoto, Yukiya Inoue, Ying Yao, Minoru Suzuki, Kaito Kanamori, Hiroyasu Takemoto, Makoto Matsui, Keishiro Tomoda, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Poly(vinyl alcohol) for enhancing therapeutic effects of p-boronophenylalanine in neutron capture therapy
3. 学会等名 International Symposium on Biomedical Materials for Drug/Gene Delivery, Alumni House, University of Utah, UT, USA
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuto Honda, Takahiro Nomoto, Makoto Matsui, Hiroyasu Takemoto, Yuka Kaihara, Yutaka Miura, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Development of intracellular pH- responsive protein delivery system utilizing boronic acid-conjugated polymer and tannic acid
3. 学会等名 International Symposium on Biomedical Materials for Drug/Gene Delivery, Alumni House, University of Utah, UT, USA
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kana Komoto, Takahiro Nomoto, Hiroyasu Takemoto, Matsui Makoto, Yutaka Miura, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Iron chelation cancer therapy using functional polymers targeting tumors
3. 学会等名 International Symposium on Biomedical Materials for Drug/Gene Delivery, Alumni House, University of Utah, UT, USA
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西山伸宏
2. 発表標題 精密合成高分子材料を基盤するがん診断・治療ナノマシンの創製
3. 学会等名 第45回高分子同友会総合講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西山伸宏
2. 発表標題 機能性ポリマーによるナノDDS設計：高分子ミセルからナノマシンへ
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西山伸宏
2. 発表標題 機能性ポリマーの精密設計に基づく スマート機能型ナノメディシンの創製
3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西山伸宏
2. 発表標題 機能性高分子の設計に基づくがん診断・治療システムの開発
3. 学会等名 第35回医用高分子研究会講座（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Smart nanomedicines based on the design of functional polymer
3. 学会等名 International Conference on Emerging Healthcare Materials 2018 (ICEHM2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西山伸宏
2. 発表標題 機能性高分子の精密設計に基づくナノメディシンの創製
3. 学会等名 日本接着学会東北支部講演会2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武元宏泰, Ranneh Abdul-Hackam, 野本貴大, 松井誠, 友田敬士郎, 持田祐希, 内藤瑞, 西山伸宏
2. 発表標題 腫瘍内環境を認識する高分子ベタインの開発とナノ粒子の効率的な腫瘍集積への展開
3. 学会等名 第67回高分子年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yao Ying, 野本貴大, 井上透矢, 鈴木実, 松井誠, 武元宏泰, 友田敬士郎, 西山伸宏
2. 発表標題 Tumor-targeted delivery of BPA using functional polymers for boron neutron capture therapy
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 野本貴大, Dou Xuebo, 武元宏泰, 松井誠, 友田敬士郎, 西山伸宏
2. 発表標題 IRDye 700DXの腫瘍内分布を制御する環状RGD担持高分子コンジュゲートによる光線力学効果の検討
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 Hiroyasu Takemoto, Abduhl Hackam Ranneh, Takahiro Nomoto, Makoto Matsui, Keishiro Tomoda, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Ethylenediamine-based betaine structure switches the neutral net charge of polyzwitterion into cationic at tumorous pH toward effective tumor accumulation of the coated nanomaterials
3. 学会等名 256th ACS National Meeting & Exposition (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sjaikhurrizal El Muttaqien, Takahiro Nomoto, Hiroyasu Takemoto, Makoto Matsui, Keishiro Tomoda, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Novel design of pH-responsive polymer for targeting acidic microenvironment of tumor
3. 学会等名 256th ACS National Meeting & Exposition (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野本貴大, 井上透矢, Yao Ying, 鈴木実, 金盛開人, 武元宏泰, 松井誠, 友田敬士郎, 西山伸宏
2. 発表標題 精密合成ポリビニルアルコールによるボロノフェニルアラニンの治療効果向上
3. 学会等名 第15回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本田雄士, 山田直生, 武元宏泰, 野本貴大, 松井誠, 友田敬士郎, 西山 伸宏
2. 発表標題 グルタミン代謝が亢進したがん細胞の高密度グルタミントランスポーターを認識してアフィニティを示す機能性高分子
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 劉曉夢, 武元宏泰, 野本貴大, 松井誠, 友田敬士郎, 西山伸宏
2. 発表標題 Development of gemcitabine-conjugated poly(amino acid) and its evaluation using pancreatic tumor model
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 Takahiro Nomoto, Yukiya Inoue, Ying Yao, Minoru Suzuki, Hiroyasu Takemoto, Makoto Matsui, Keishiro Tomoda, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Metabolism-controlled boron delivery systems composed of p-boronophenylalanine and poly(vinyl alcohol)
3. 学会等名 18th International Congress on Neutron Capture Therapy (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ying Yao, Takahiro Nomoto, Yukiya Inoue, Minoru Suzuki, Makoto Matsui, Hiroyasu Takemoto, Keishiro Tomoda, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Enhanced tumor-targeted delivery of p-boronophenylalanine using fructose-functionalized polymers for boron neutron capture therapy
3. 学会等名 18th International Congress on Neutron Capture Therapy (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahiro Nomoto, Yukiya Inoue, Ying Yao, Minoru Suzuki, Kaito Kanamori, Hiroyasu Takemoto, Makoto Matsui, Keishiro Tomoda, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Metabolism-controlled boron delivery systems composed of boronophenylalanine and functional polymers for neutron capture therapy
3. 学会等名 The 12th SPSJ International Polymer Conference (IPC2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本田雄士, 山田直生, 武元宏泰, 野本貴大, 松井誠, 友田敬士郎, 西山伸宏
2. 発表標題 Tumor cell-targeting glutamine-derived polymer that can interact with high density glutamine transporter based on aberrant glutamine metabolism
3. 学会等名 The 12th SPSJ International Polymer Conference (IPC2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 劉曉夢, 武元宏泰, 野本貴大, 松井誠, 友田敬士郎, 西山伸宏
2. 発表標題 Development of poly(amino acid)-based carrier that loads gemcitabine via reversible linkage and its evaluation using pancreatic cancer model
3. 学会等名 The 12th SPSJ International Polymer Conference (IPC2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyasu Takemoto, Abdul-Hackam Ranneh, Takahiro Nomoto, Makoto Matsui, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Ethylenediamine-based polyzwitterion that becomes cationic at tumorous pH for effective tumor accumulation of the coated nanomaterials
3. 学会等名 The 12th SPSJ International Polymer Conference (IPC2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 西山伸宏	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学のあゆみ 医歯薬出版社	5. 総ページ数 5
3. 書名 核酸医薬のためのDDS	

1. 著者名 西山伸宏	4. 発行年 2019年
2. 出版社 最新医学 最新医学社	5. 総ページ数 6
3. 書名 特集 核酸医薬の現状と展望 核酸医薬とがん	

1. 著者名 西山伸宏	4. 発行年 2018年
2. 出版社 学研メディカル秀潤社	5. 総ページ数 2
3. 書名 ヴィジュアルでわかるバイオマテリアル 第11章 バイオマテリアルの種類と医療応用 2-4スマート機能を具備した高分子ミセル型DDS	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 結合体、及び癌治療剤	発明者 西山伸宏, 野本貴大, 河本花奈, 武元宏泰, 松井誠	権利者 東京工業大学
産業財産権の種類、番号 特許、2019-083250	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 タンパク質複合体、医薬、癌治療剤、及びキット	発明者 西山伸宏, 本田雄士, 野本貴大 他6名	権利者 東京工業大学, 川崎市産業振興 財団ナノ医療イ
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/ 21301	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

西山・三浦研究室
<http://www.bmw.res.titech.ac.jp>
 東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所 西山・三浦研究室
<http://www.bmw.res.titech.ac.jp>
 東京工業大学 化学生命科学研究所 西山・三浦研究室
<http://www.bmw.res.titech.ac.jp>

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	野本 貴大 (NOMOTO Takahiro) (00734732)	東京工業大学・科学技術創成研究院・助教 (12608)	
研究分担者	武元 宏泰 (TAKEMOTO Hiroyasu) (10709249)	東京工業大学・科学技術創成研究院・助教 (12608)	

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