

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K12804

研究課題名(和文)人工糖鎖高分子を用いた様々な組織線維化の病態機構の解明と標的化技術の創製

研究課題名(英文) Development of elucidation of therapeutic approaches and pathological mechanisms for tissue fibrosis using glycoside-bearing polymers

研究代表者

伊勢 裕彦 (Ise, Hirohiko)

九州大学・先端物質化学研究所・准教授

研究者番号：10324253

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、様々な組織線維症の原因となる筋線維芽細胞や活性化星細胞を標的化し、線維化組織の診断技術と線維化改善の治療戦略の開発を試みた。その結果、O-GlcNAc化タンパク質のGlcNAc構造を模倣したGlcNAc糖鎖高分子によって、線維化改善のためのオリゴヌクレオチドを送達する遺伝子送達システムの開発と筋線維芽細胞や活性化星細胞に対する抗線維化活性の誘導、活性化星細胞のイメージングに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

組織線維症は、非常に重篤な疾患であるが有効な薬が一剤もなく、その治療法もない。組織線維症の本質的な治療は、線維化組織に増殖する筋線維芽細胞や活性化星細胞の標的化による活性化の抑制である。これまでに申請者は、死細胞デブリスに含まれるO-GlcNAc化タンパク質やこのタンパク質を模倣したGlcNAc糖鎖高分子が、筋線維芽細胞や活性化星細胞の細胞表面ピメンチンに結合して、選択的に結合して抗線維化効果を引き出すことを見出した。これらの結果は、線維化への本質的な治療戦略の構築において重要な知見となる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we tried to develop therapeutic approaches for ameliorating fibrosis and bio-imaging technology by targeting myofibroblasts and activated stellate cells. We succeeded in ameliorating liver fibrosis in mouse models of carbon tetrachloride-induced liver fibrosis, the gene delivery system for myofibroblasts, and bio-imaging for fibrotic liver by using GlcNAc-bearing polymers mimicking GlcNAc moiety of O-GlcNAc-modified proteins.

研究分野：バイオマテリアル

キーワード：線維症 ピメンチン デスミン 糖鎖高分子 O-GlcNAc化タンパク質

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

組織線維症を初めとする慢性炎症性疾患は、持続的な傷害に伴う慢性炎症によって間葉系細胞（筋線維芽細胞や星細胞、アストロサイト）が活性化し進行する。例えば、肺線維症では筋線維芽細胞が増勢して肺胞上皮細胞を圧迫する。また肝線維症では、活性化した星細胞が肝細胞を圧迫し病態が進行する。神経傷害部位では、活性化アストロサイトの増勢が進行し神経修復の阻害が起こる。そして、増勢した筋線維芽細胞や活性化星細胞では、ビメンチン・デスミン、活性化アストロサイトでは、ビメンチン・GFAP といった Type3 中間径フィラメントが高発現する。しかし、これらの過剰発現の活性化細胞への関与は、今までほとんど着目されておらずよくわかっていない。近年、このような状況で悪性度の高いガン細胞などの様々な細胞の病態変化に伴う ビメンチンの細胞表面出現が報告されてきた (Satelli et al., Oncotarget. 8, 49329-49337, 2017; Yang et al., Sci. Rep. 6, 38372, 2016 他)。また申請者もビメンチンのみならず他の Type3 中間径フィラメントである デスミンや GFAP、ペリフェリンの細胞表面出現及び、細胞表面上のこれらの分子の GlcNAc 糖鎖に対する結合活性を見出してきた (Ise et al., Genes Cells 22, 900-917, 2017)。従来から Type3 中間径フィラメントは、細胞骨格分子として細胞内において単純に形態維持や張力抵抗性を担うことが考えられてきた。しかし、これらの分子の細胞表面出現と GlcNAc 結合活性は、Type3 中間径フィラメントにおける従来の概念とは異なる未知の役割と病態への関与を示唆させる。そこで、申請者はこの知見が慢性炎症性疾患の発症機序の解明及び新たな治療戦略への手がかりになると確信している。

2. 研究の目的

本研究の目的は、Type3 中間径フィラメントの細胞表面への出現と GlcNAc 結合活性に基づく組織線維化の新たな病態機構の解明とその知見を基にした GlcNAc 糖鎖高分子による Type3 中間径フィラメントの標的化から組織線維化の生体イメージングシステム及び薬物送達システムの開発を目指すことである。

(1) Type3 中間径フィラメントに対して高い相互作用を有する GlcNAc 糖鎖高分子の設計及び Type3 中間径フィラメントの細胞表面出現と GlcNAc 結合活性の発見

申請者は、これまでに新たな GlcNAc 糖鎖高分子として、アクリル酸を主鎖とした GlcNAc 糖鎖高分子 AC-GlcNAc を作製している (Ise et al., Genes Cells 22, 900-917, 2017) (図 1)。AC-GlcNAc は、Type3 中間径フィラメントに対して高い相互作用を有するようにリビングラジカル重合によって分子量を制御して作製されている。AC-GlcNAc は、分子量約 4700 (GlcNAc 価数: 約 10 個) であり、ビメンチンに対して解離定数: 2.87×10^{-8} M、他のデスミンや GFAP、ペリフェリンに対してもそれぞれ 2.32×10^{-8} M、 6.72×10^{-8} M、 1.01×10^{-7} M となり高い相互作用を有している。また、これまでに、様々な細胞において、Type3 中間径フィラメントが細胞表面上に出現し、AC-GlcNAc と結合することも見出してきた。従って、AC-GlcNAc が、様々な疾患部位の細胞表面上に出現する Type3 中間径フィラメントを標的とする手段として、強力なツールとなることが期待できる。

(2) 線維化肝臓における活性化星細胞に対する GlcNAc 修飾遺伝子キャリアの特異的相互作用

これまでに申請者は、GlcNAc 修飾遺伝子キャリアを用いて、線維化肝臓内の活性化星細胞を標的とした遺伝子送達を検討している (Kim S.J., Ise H., et al. Biomaterials, 34, 6504-6514, 2013)。その過程で、GlcNAc 修飾遺伝子キャリアは、他の正常な組織への集積を示すことなく、線維化肝臓内の活性化星細胞のみへの特異的集積を観察している。これは、活性化した星細胞においてビメンチンやデスミンが特異的に細胞表面上に出現し、GlcNAc 結合活性を有することを示唆している。

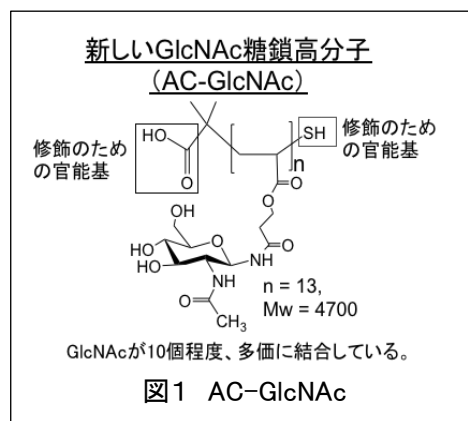
学術的独自性として、Type3 中間径フィラメントの①と②に示す新規機能の発見と GlcNAc 修飾化合物 (AC-GlcNAc) による活性化星細胞や筋線維芽細胞の標的化があげられる。

筋線維芽細胞や活性化星細胞の Type3 中間径フィラメントの発現挙動に着目した申請者の独自の視点から組織線維症の発症機序の解明し、これらの細胞群を直接標的化できる AC-GlcNAc を用いて組織線維症の治療戦略を提案する。

3. 研究の方法

(1) 線維症疾患モデルマウス (肝線維化モデルマウス) の疾患部位における Type3 中間径フィラメント (ビメンチン及びデスミンに着目) の疾患に対する役割の解明

これまでに AC-GlcNAc の細胞表面上の Type3 中間径フィラメントとの結合を見出していることから、肝線維化モデルマウスに蛍光 (Cy5 など) 結合 AC-GlcNAc を投与して、疾患部位の筋線維芽細胞や活性化星細胞への集積を検討する。その集積についてビメンチン・デスミンの免疫組織染色によって確認し、これらの分子の疾患部位での細胞表面出現を明らかにする。申請者は、



ビメンチン・デスミンの細胞表面のGlcNAc結合活性の役割について、疾患部位におけるO-GlcNAc化タンパク質との結合に着目している。O-GlcNAc化タンパク質は、タンパク質のセリン・スレオニンのOH基にGlcNAcが結合した翻訳後修飾タンパク質であり、細胞内に多量に存在している。申請者は、過去にビメンチン・デスミンとO-GlcNAc化タンパク質の結合について、死細胞からデブリスとしてO-GlcNAc化タンパク質が漏出し、周囲の生細胞がビメンチン・デスミンを介してO-GlcNAc化タンパク質を取り込むことで死細胞を処理するという現象を報告している(Ise H. et al, Glycobiology. 22, 788-805, 2012)。そこで、申請者は、疾患部位において、筋線維芽細胞の細胞表面上のビメンチン・デスミンが、慢性炎症によって生じた死細胞から漏出し集積したO-GlcNAc化タンパク質を細胞内に取り込み処理しているのか？この取り込みが組織修復に重要ではないか？と想定している。これらの結合はO-GlcNAc抗体及びビメンチン抗体によるin situ ligation assay(分子間相互作用を免疫染色で可視化する検出システム)によって明らかにできる。そして、この結合・取り込みの重要性をAC-GlcNAc(O-GlcNAc化タンパク質を模倣している)の過剰投与による結合競争阻害実験及びO-GlcNAc修飾阻害剤やO-GlcNAc修飾促進剤の投与による疾患マウスの動態や組織修復過程、ビメンチン・デスミンの発現挙動を検証し、Type3中間径フィラメントの役割を解明する。

(2) 肝線維化モデルマウスに対するAC-GlcNAcを用いた早期診断イメージングシステムや薬物送達システムの開発

四塩化炭素肝線維化モデルマウスの疾患部位でのType3中間径フィラメントの高発現及び細胞表面出現を検証後、実際にAC-GlcNAcを用いた生体イメージングプローブ及び遺伝子キャリアを作製し、疾患部位に対する標的化を検証する。AC-GlcNAcは、RAFT(Reversible Addition/Fragmentation Chain Transfer)剤によってリビングラジカル重合されていることから、AC-GlcNAcの末端にはSH基があり様々な分子の修飾が可能である(図1)。そこで、このSH基に生体イメージングに有効な近赤外蛍光物質インドシアニングリーンなどを結合したイメージングプローブを作製する。そして、四塩化炭素誘導肝線維化モデルマウスに投与し、疾患部位に対する特異的な生体イメージングの可能性について詳細に検証する。さらにAC-GlcNAcの末端にカチオン性高分子であるポリエチレンイミン(PEI)を結合させた遺伝子キャリアを作製して、線維化を抑制する核酸(NF- κ Bデコイオリゴヌクレオチド)やsiRNA(TGF β -siRNA, HSP47-siRNA等)の疾患部位選択的な輸送と線維化抑制を検証する。本研究の遂行において、肝線維化モデルマウスにおける筋線維芽細胞や活性化星細胞に対するAC-GlcNAcの標的化がうまくいかない場合は、AC-GlcNAcのミセル化やAC-GlcNAcのリポソーム表面への修飾による多価化などを行い標的効率の上昇を検討する。また標的化が良好であれば、他の疾患モデルマウス(担ガンマウス、神経傷害モデルマウス等)についても標的化を検討する。

4. 研究成果

本研究課題では、線維化の原因となる筋線維芽細胞や活性化星細胞を標的化するGlcNAc糖鎖高分子AC-GlcNAcを用いて、これらの細胞を標的化し、線維化の治療戦略の構築を目指した。

(1) AC-GlcNAcとポリエチレンイミン(PEI)を結合した遺伝子キャリアーによる筋線維芽細胞選択的な遺伝子導入技術の開発

AC-GlcNAcは、高分子の末端をSH基にすることができる。そこで、SH基を結合したカチオン性遺伝子キャリアであるポリエチレンイミン(PEI)にAC-GlcNAcをジスフィルド結合で修飾することができる。これにより、細胞表面ビメンチンに選択的に結合する遺伝子キャリア(AC-GlcNAc-PEI)の設計を検討した(図2)。このAC-GlcNAc-PEIに炎症性サイトカインの転写制御因子NF- κ Bの働きを抑制するNF- κ B decoyオリゴヌクレオチド(ODN)とコラーゲンの三本鎖形成を抑制するHSP47-siRNAの筋線維芽細胞への導入を検討した。NF- κ B decoy ODNは、細胞内のNF- κ Bに結合して、その核内移行を抑制して炎症性サイトカイン発現停止に働き、炎症抑制する。またHSP47は、細胞内のコラーゲンの三本鎖形成に働く分子であり、HSP47を抑制することでコラーゲンの産生が抑制されることが知られている。従って、線維化組織のコラーゲン蓄積を制御する分子であることから、線維化治療のための標的分子として注目されている。これらの分子を制御する核酸を筋線維芽細胞に選択的に導入できれば、線維化の抑制に非常に有益である。そこで、まず初めにAC-GlcNAc-PEI/蛍光ラベルNF- κ B decoy ODNが、細胞表面のビメンチンに結合して細胞に取り込まれるかについて、ビメンチンを欠損させたHeLa細胞と通常のHeLa細胞への相互作用をフローサイトメトリーにて検討した(図3)。その結果、ビメンチン欠損HeLa細胞では、その相

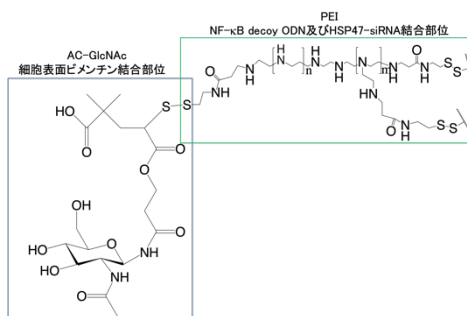


図2 筋線維芽細胞の細胞表面ビメンチンに対する遺伝子キャリアAC-GlcNAc-PEI

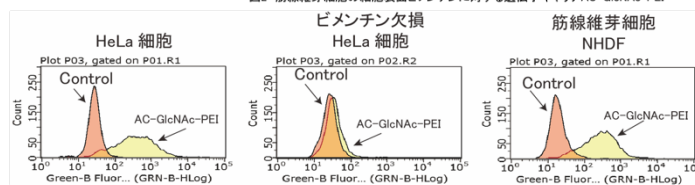


図3 AC-GlcNAc/蛍光ラベルNF- κ B decoy ODNの細胞表面ビメンチンを介した細胞へのフローサイトメトリーによる相互作用評価

その結果、ビメンチン欠損HeLa細胞では、その相

相互作用は通常の HeLa 細胞や筋線維芽細胞と比較して弱いことが示された。このことから、AC-GlcNAc-PEI/蛍光ラベルNF- κ B decoy ODN が、細胞表面のビメンチンを介して相互作用することが示された。そして、AC-GlcNAc-PEI/NF- κ B decoy ODN によって炎症性サイトカインの発現が抑制されるかをリポ多糖 (LPS) 刺激筋線維芽細胞 (NHDF) に作用させて検討したところ、炎症性サイトカインである TNF α の発現減少が観察された (図 4)。また AC-GlcNAc-PEI/HSP47-siRNA によって HSP47 の発現が抑制されるかを TGF β 刺激 NHDF でも検討したところ、HSP47 の発現抑制が観察された (図 5)。以上のことから、AC-GlcNAc-PEI と細胞表面ビメンチンを介して抗炎症作用やコラーゲン抑制する核酸の筋線維芽細胞への選択的な送達を示唆された。これらの知見は、間質性肺炎や肺線維症への治療に対する遺伝子送達システムとして期待される。

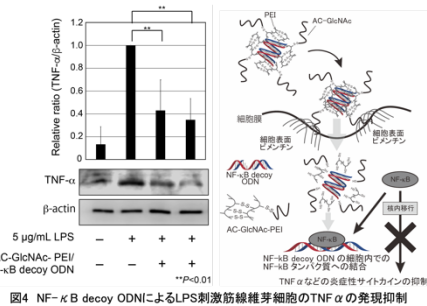


図4 NF- κ B decoy ODNによるLPS刺激筋線維芽細胞のTNF α の発現抑制

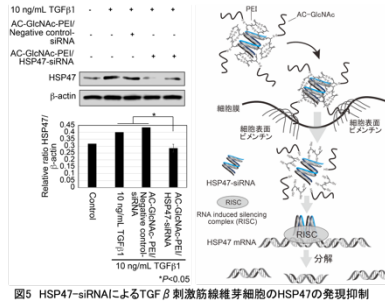


図5 HSP47-siRNAによるTGF β 刺激筋線維芽細胞のHSP47の発現抑制

(2) *o*-GlcNAc 化タンパク質の GlcNAc 構造を模倣した GlcNAc 糖鎖高分子 AC-GlcNAc10 を用いた線維症の改善効果

様々な組織線維症では、疾患部位において筋線維芽細胞や活性化星細胞が増殖し実質細胞を駆逐することで疾患が進行する。線維症の治療においては、筋線維芽細胞や活性化星細胞の標的化が重要である。我々は、GlcNAc 糖鎖高分子 AC-GlcNAc がこれらの細胞の細胞表面に出現した細胞骨格分子ビメンチンやデスミンに相互作用することを報告してきた。そこで、細胞表面ビメンチンの GlcNAc 結合活性に基づく細胞機能の変化について、AC-GlcNAc10 の筋線維芽細胞への添加に基づく遺伝子発現変化を DNA マイクロアレイによって網羅的に解析した。そして、四塩化炭素誘導肝線維化モデルマウスに対する AC-GlcNAc10 の線維化改善効果を検討した。アクリル酸を主鎖とする N-アセチルグルコサミン (GlcNAc) 糖鎖高分子について、分子量 5000 (約 15 量体) 及び 20000 ~ 25000 (約 60~72 量体) のもの (AC-GlcNAc10 及び AC-GlcNAc72) を作製した。

これらの化合物を四塩化炭素誘導肝線維化モデルマウス (5 週間、週 2 回投与) に投与して、線維化の改善効果をピクロシウスレッド染色 (コラーゲン蓄積を染色) 及び α smooth muscle actin (α SMA) の免疫染色にて評価した。その結果、AC-GlcNAc10 及び 72 を 400 μ g/body を週 2 回、1 週間投与した群において、ピクロシウスレッド染色や α SMA 免疫染色が減少しており、コラーゲン蓄積の減少と α SMA の発現減少が確認された (図 1)。さらに肝臓内の α SMA 及びコラーゲンの発現定量をウェスタンブロッティングに検討したところ、 α SMA 及びコラーゲンの発現低下が、AC-GlcNAc10 及び 72 投与群で観察された。また AC-GlcNAc10 の筋線維芽細胞に対する遺伝子発現変化を DNA マイクロアレイにて評価したところ、発現が変動した遺伝子は 1455 種類であり、マトリックスメタロプロテアーゼ 1 (MMP1) やヘムオキシゲナーゼ 1 (HMOX1)、スーパーオキシドディスムターゼ (SOD2)、アンジオポエチン様 4 (ANGPTL4) の高い発現が観察された。一方で、コラーゲン (Coll1a1, Coll1a2) や α SMA、トロンボスポンジン 1 (THBS1) の発現低下が観察

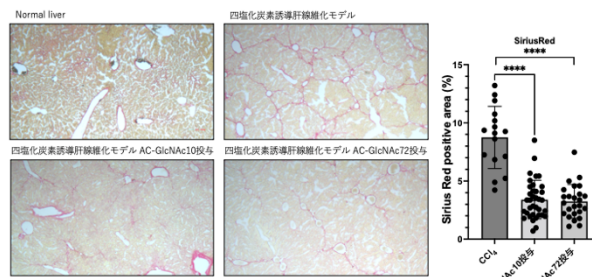


図1 ピクロシウスレッド染色
5週間 (週2回、20%四塩化炭素(150 μ L/body)投与) その後、週2回、AC-GlcNAc10 及び72を400 μ g/body 1週間投与
****P<0.0001

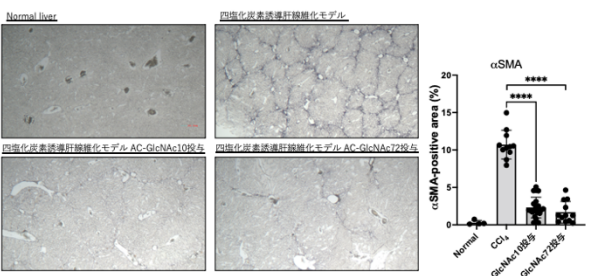


図1 α SMA染色
5週間 (週2回、20%四塩化炭素(150 μ L/body)投与) その後、週2回、AC-GlcNAc10 及び72を400 μ g/body 1週間投与
****P<0.0001

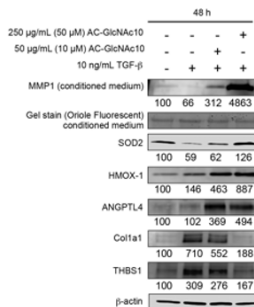


図2 筋線維芽細胞に対してAC-GlcNAc10が誘導するタンパク質発現変化

された。これらの遺伝子の発現変動は、ウェスタンブロッティングでタンパク質レベルでの発現を検討したところ、同様の発現変化が観察された(図2)。これらの分子は線維化改善や炎症抑制に関与する遺伝子群であり、AC-GlcNAc10の相互作用による線維化抑制分子の筋線維芽細胞への誘導が示唆された。そこで、MMP1(マウスではMMP13)やHMOX1、ANGPTL4の発現上昇をAC-GlcNAcを投与した四塩化炭素誘導肝線維化モデルマウスで検討したところ、これらのマウスの肝組織で高い発現が観察された(図3)。以上のことから、GlcNAc糖鎖高分子AC-GlcNAcの投与により、線維化の改善を誘導できることが示唆された。またFITCラベルしたAC-GlcNAc10を正常マウス及び四塩化炭素誘導肝線維化モデルマウスに投与して、線維化肝臓への集積を検討した。その結果、FITC-AC-GlcNAc10の正常マウスに対する集積は、腎臓への集積が最も高く、その次に肝臓への集積が観察された。AC-GlcNAc10は、分子量5000程度で低分子であるため腎臓による排泄により腎臓への集積が高くなってしまったと思われる。四塩化炭素誘導肝線維化モデルマウスでは、FITC-AC-GlcNAc10の集積は肝臓への集積が最も高く、次に腎臓への集積が観察された。そして、線維化肝臓内でのFITC-AC-GlcNAc10は、デスミンが陽性の活性化星細胞に集積していた。このことから、AC-GlcNAc10は、腎臓からの排泄が高いものの線維化肝臓内の活性化星細胞への選択的な集積が観察された。

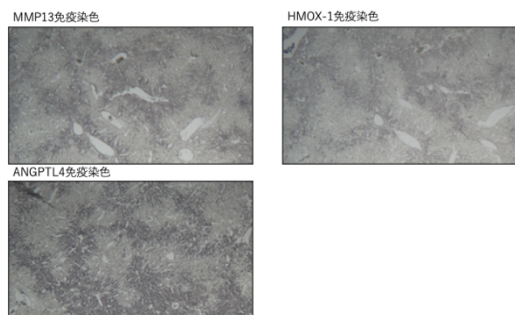


図3 四塩化炭素誘導肝線維化モデルマウスへのAC-GlcNAc10の投与によるHMOX-1及びMMP13、ANGPTL4の発現

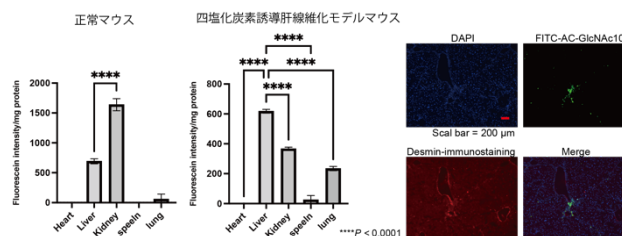


図4 FITC-AC-GlcNAcの正常マウス及び四塩化炭素誘導肝線維化モデルマウスの各臓器への集積と線維化肝臓の活性化星細胞へのFITC-AC-GlcNAc10の集積

本研究の成果から、GlcNAc糖鎖高分子AC-GlcNAc10の線維化肝臓の活性化星細胞に対する選択的な標的化が明らかになった。そして、AC-GlcNAc10が筋線維芽細胞や活性化星細胞への相互作用によって抗線維化活性を誘導させることが明らかになった。これらの知見から、線維化組織に対する生体イメージング技術の開発や線維化の改善効果が期待された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 伊勢裕彦	4. 巻 36
2. 論文標題 組織線維化の疾患部位に集積する筋線維芽細胞や活性化星細胞への薬物送達システムの開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BIOclinica	6. 最初と最後の頁 1106-1112
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 伊勢裕彦	4. 巻 9
2. 論文標題 組織線維化に対する標的化とその治療技術の開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 別冊BIOclinica 慢性炎症と疾患 「自己免疫疾患」	6. 最初と最後の頁 102-106
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 Hwang Beomju, Ise Hirohiko	4. 巻 25
2. 論文標題 Multimeric conformation of type III intermediate filaments but not the filamentous conformation exhibits high affinity to lipid bilayers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 413 ~ 426
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/gtc.12768	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 Song Inu, Ise Hirohiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Development of a Gene Delivery System of Oligonucleotides for Fibroses by Targeting Cell-Surface Vimentin-Expressing Cells with N-Acetylglucosamine-Bearing Polymer-Conjugated Polyethyleneimine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Polymers	6. 最初と最後の頁 1508 ~ 1508
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/polym12071508	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 Gotoh Yohko, Yamazaki Toshimasa, Ishizuka Yasuyuki, Ise Hirohiko	4. 巻 198
2. 論文標題 Interactions of N-acetyl-D-glucosamine-conjugated silk fibroin with lectins, cytoskeletal proteins and cardiomyocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	6. 最初と最後の頁 111406 ~ 111406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.colsurfb.2020.111406	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 Ise Hirohiko, Matsunaga Kumiko, Shinohara Marie, Sakai Yasuyuki	4. 巻 2019
2. 論文標題 Improved Isolation of Mesenchymal Stem Cells Based on Interactions between N-Acetylglucosamine-Bearing Polymers and Cell-Surface Vimentin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cells International	6. 最初と最後の頁 1 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/4341286	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 伊勢裕彦	4. 巻 34
2. 論文標題 組織線維化に対する標的化技術の開発	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 特集編輯: 松島綱治「線維症の病態と治療」、BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 1225-1229
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 -

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 伊勢裕彦
2. 発表標題 N-アセチルグルコサミン糖鎖高分子による組織線維症への改善効果の検討
3. 学会等名 第7回デザイン生命工学研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊勢裕彦
2. 発表標題 N-アセチルグルコサミン糖鎖高分子による組織線維症の予防・改善効果の検討
3. 学会等名 TR推進合同フォーラム・ライフサイエンス技術交流会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊勢裕彦
2. 発表標題 N-アセチルグルコサミン糖鎖高分子による組織線維症の予防・改善効果の検討
3. 学会等名 革新的医療技術創出拠点令和3年度成果報告会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ソノイス、伊勢裕彦
2. 発表標題 N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)糖鎖高分子と細胞骨格分子ピメンチンの特異的な結合活性を用いた組織線維症への薬物送達システムの開発
3. 学会等名 高分子学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 ソノイス、伊勢裕彦
2. 発表標題 N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)糖鎖高分子と細胞骨格分子ピメンチンの特異的な結合活性を用いた組織線維症への薬物送達システムの開発
3. 学会等名 高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 後藤洋子・山崎俊正・石塚保行・伊勢裕彦
2. 発表標題 N-アセチルグルコサミン修飾絹フィブロインと 細胞骨格タンパク質を表面で発現する細胞との相互作用
3. 学会等名 高分子学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊勢裕彦
2. 発表標題 慢性疾患時の細胞表面に発現が誘導される細胞骨格分子ビメンチンを標的とした薬物送達システムの開発
3. 学会等名 第7回ルミネックス ウェブセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊勢裕彦
2. 発表標題 細胞表面ビメンチンの発現に基づいた効率的な間葉系幹細胞単離技術の開発
3. 学会等名 第20回 日本再生医療学会 共催学術セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Song Inu, Hwang Beomju, 伊勢裕彦
2. 発表標題 Type III中間径フィラメントを標的とした組織線維症に対する薬物送達システムの開発
3. 学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤洋子、山崎俊正、石塚保行、伊勢裕彦
2. 発表標題 細胞骨格タンパク質および心筋細胞と相互作用するN-アセチルグルコサミン修飾絹フィブロイン
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Beomju Hwang, Inu Song, Hirohiko Ise
2. 発表標題 TypeIII 中間径フィラメントの細胞表面上への出現機構の解明, Elucidation of recruitment mechanism of type III intermediate filament proteins to cell surface
3. 学会等名 TypeIII 中間径フィラメントの細胞表面上への出現機構の解明, Elucidation of recruitment mechanism of type III intermediate filament proteins to cell surface
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ソンイヌ, ファンボンジュ, 濱野いずみ, 伊勢裕彦
2. 発表標題 TypeIII中間径フィラメントを標的とした組織線維症に対する薬物送達システムの開発
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤 洋子, 山崎 俊正, 石塚 保行, 伊勢 裕彦
2. 発表標題 N-アセチルグルコサミン修飾絹フィブロインを基材に用いたヒト心筋細胞の培養
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊勢裕彦, ソンイヌ, 濱野いづみ, ファンボンジュ
2. 発表標題 細胞表面に出現したピメンチンに結合するGlcNAc糖鎖高分子による抗炎症効果の検討
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊勢裕彦
2. 発表標題 細胞表面に出現したピメンチンに結合するGlcNAc糖鎖高分子による抗炎症効果
3. 学会等名 ダイナミックアライアンスG3分科会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱野 いづみ, Inu Song, Beomju Hwang, 伊勢 裕彦
2. 発表標題 O-GlcNAc化タンパク質を模倣したGlcNAc糖鎖高分子による間葉系細胞の生体修復機構の解明
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inu Song, Beomju Hwang, 濱野 いづみ, 伊勢 裕彦
2. 発表標題 Type 中間径フィラメントを標的とした組織線維症に対する薬物送達システムの開発
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Beomju Hwang, 伊勢 裕彦, Inu Song, 濱野 いづみ
2. 発表標題 Type3中間径フィラメントの構造変化による細胞表面出現機構の解明
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊勢裕彦
2. 発表標題 Type3 中間径フィラメントに相互作用を有するN-アセチルグルコサミン糖鎖高分子を用いた医療材料の開発
3. 学会等名 高分子学会九州支部フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 ファン ボンジュ, ソン イヌ, 濱野いづみ, 伊勢裕彦
2. 発表標題 TypeIII 中間系フィラメントの構造変化による細胞膜出現機構の解明
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会 第9回九州支部ブロック講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 ソン イヌ, ファン ボンジュ, 濱野いづみ, 伊勢裕彦
2. 発表標題 Type 中間径フィラメントをターゲットとした組織線維症に対する薬物送達システムの開発
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会 第9回九州支部ブロック講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ise H, Song I, Hwang B, Hamano I
2. 発表標題 Anti-inflammatory effects based on GlcNAc-bearing polymers that can bind to cell surface vimentin
3. 学会等名 The 5th Annual Meeting of Living Systems Design Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 O結合型N-アセチルグルコサミン化タンパク質様物質及びこれを含有する線維症治療薬	発明者 伊勢裕彦、松尾早織	権利者 九州大学、ソ マール株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、JP2020/042362	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 間葉系幹細胞の分離・選別、培養方法及びそれに用いる選別材料発明者	発明者 伊勢裕彦、松永久美 子	権利者 ソマール株式会 社
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-199227	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 O結合型N-アセチルグルコサミン化タンパク質様物質及びこれを含有する線維症治療薬	発明者 伊勢裕彦、松尾早織	権利者 九州大学、ソ マール株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-206265	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------