

令和 4 年 9 月 6 日現在

機関番号：27101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K15394

研究課題名（和文）次世代高分子系ナノ粒子の創製と生体内動態機構の解明

研究課題名（英文）Development of next-generation polymer-based nanoparticles and elucidating of their in vivo behavior

研究代表者

藤井 翔太 (Fujii, Shota)

北九州市立大学・環境技術研究所・特任講師

研究者番号：40794095

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、ミセルのような自己集合体に頼らない非崩壊型ナノ粒子の設計およびその粒子構造と生体内挙動の相関関係を明らかにすることを目的とした。非崩壊型ナノ粒子としては、コア架橋粒子と分子ボトルブラシ系の高分子を採用し、それらナノ粒子構造を制御する技術の開発に成功した。また、粒子表面の高分子鎖密度とナノ粒子の生体内動態および薬剤除法の関係性を明らかにした。この研究成果から、バイオ分野で注目されているナノ粒子を利用した薬剤送達システムにおけるナノ粒子設計指針を確立することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ナノ粒子を利用した薬剤送達システムの開発が急務の中、未だに応用に至った薬剤の開発には大きな障壁がある。その最大の原因として、ナノ粒子が生体内において迅速にクリアランスされてしまうことが挙げられる。本研究により、ナノ粒子構造とこのクリアランスの相関関係を解明することができた。この成果により、薬剤送達システムにおけるナノ粒子設計指針を確立することができ、これからの薬剤開発に大きく貢献されることが期待される。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to design of structurally stable nanoparticles that do not rely on self-assembly such as micelles and to elucidate the correlation between their particle structure and in vivo behavior. We have developed core-crosslinked particles and molecular bottlebrush-based nanoparticles as the structurally stable nanoparticles. We have succeeded in developing a technique to control their nanoparticle structure including size, shape, and polymer chain conformations. In addition, the relationship between the polymer chain density on the particle surface and the in vivo fate of the nanoparticle as well as their drug release behavior was clarified. From the results of this research, we established a guideline for the design of nanoparticles in drug delivery systems using nanoparticles, which have attracted attention in the biotechnology field.

研究分野：高分子化学

キーワード：ナノ粒子 生体適合性高分子 生体内動態 高分子鎖形態

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高分子系ナノ粒子に代表される高分子ミセルは、ドラッグデリバリーシステムにおける薬剤キャリアとして応用されているが、その薬理効果が極めて低いことが未だ問題となっている。その原因として、ミセルが体内へ投与された際に過度な希釈効果や血管内部におけるずり応力により崩壊し、続いてミセルの疎水性部位がタンパク質に捕縛されることが挙げられる。この生体内におけるミセル構造の崩壊挙動は初期バーストと呼ばれている。現在のリポソームや高分子系ミセルは生体内への投与時に 50%、血液循環時に 45%がクリアランスされ、最終的にはおよそ 5%程度の粒子だけしか薬理効果に参与しない(図 1)。この初期バーストの問題がある限り、有効な DDS の構築は不可能である。また、これら高分子系ナノ粒子が体内でクリアランスされるメカニズムについても不明なままである。

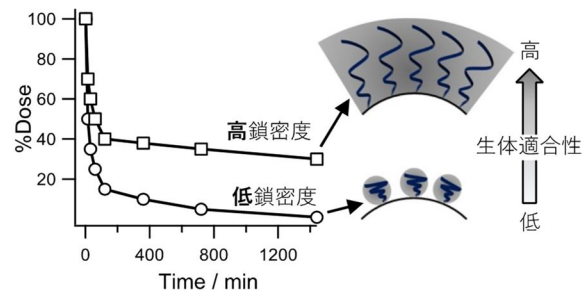


図 1. 高分子系ミセルの血中滞留性とミセル界面における高分子鎖密度の関係

これまで薬剤キャリアとして様々な高分子系ナノ粒子が報告されてきたが、主に粒子サイズとその薬理効果の相関関係に焦点を当てたものが多く、肝心の粒子表面にある高分子鎖がどのような形態でその粒子を覆っているかについては、ほとんど検討されていない。一般的にナノ粒子コア - 水界面に存在する高分子鎖はその鎖密度によって様々な形態を取ることが知られており、それら高分子鎖形態とその粒子の生体適合性は密接に相関していることが報告されている(図 1)。また、高い生体適合性はナノ粒子の血中滞留性の向上に必要不可欠であり、かつそれら粒子のクリアランス経路も粒子自身の安定性に強く依存することからも、高分子鎖形態がナノ粒子の生体内動態を理解するうえで重要な指標であることが分かる。つまり、高分子系ナノ粒子が生体内へ投与された際にどのような生体内動態を示し、さらにどのようなメカニズムで生体内においてクリアランスされているのかを解明するためには粒子サイズだけでなく、高分子鎖形態を含めた多角的な議論が求められる。初期バーストの問題だけでなくこの高分子鎖形態と生体内動態との相関関係を解明することなしに、高分子系ナノ粒子の薬剤キャリアとして機能向上が見込めないのが現状である。

これまで薬剤キャリアとして様々な高分子系ナノ粒子が報告されてきたが、主に粒子サイズとその薬理効果の相関関係に焦点を当てたものが多く、肝心の粒子表面にある高分子鎖がどのような形態でその粒子を覆っているかについては、ほとんど検討されていない。一般的にナノ粒子コア - 水界面に存在する高分子鎖はその鎖密度によって様々な形態を取ることが知られており、それら高分子鎖形態とその粒子の生体適合性は密接に相関していることが報告されている(図 1)。また、高い生体適合性はナノ粒子の血中滞留性の向上に必要不可欠であり、かつそれら粒子のクリアランス経路も粒子自身の安定性に強く依存することからも、高分子鎖形態がナノ粒子の生体内動態を理解するうえで重要な指標であることが分かる。つまり、高分子系ナノ粒子が生体内へ投与された際にどのような生体内動態を示し、さらにどのようなメカニズムで生体内においてクリアランスされているのかを解明するためには粒子サイズだけでなく、高分子鎖形態を含めた多角的な議論が求められる。初期バーストの問題だけでなくこの高分子鎖形態と生体内動態との相関関係を解明することなしに、高分子系ナノ粒子の薬剤キャリアとして機能向上が見込めないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究では、生体内で高い安定性を示すコア架橋粒子 (Core Crosslinked particle: CCP) を設計し、その粒子サイズ・形状および粒子表面の高分子鎖形態などの粒子構造を明瞭化したうえで、それら粒子構造と生体内動態との相関関係を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究で用いる CCP は粒子コアが化学結合によって架橋されており、生体内においてその構造を安定に保持することができるため、高分子鎖形態と生体内動態の関係を評価するうえで最適な粒子である。この CCP は、重合性分子 (ジビニルベンゼン (DVB) など) からなるオイル相が、生体適合性高分子の一種として知られるポリエチレングリコール (PEG) を親水部に持つ界面活性剤によって安定化された O/W エマルションを鋳型にして形成される。この方法によって得られる CCP の粒子径はエマルション構造を制御することで調製可能である。さらに、これら粒子構造やその粒子表面にある高分子鎖形態は放射光を用いた小角 X 線散乱 (SAXS) や光散乱などの小角散乱技術を用いて正確に同定することができる。

本研究では、(1) DVB 系架橋コアを持つ CCP の調製方法の確立および生体内動態、(2) シリコン系架橋コアから成る CCP の精密構造解析および構造と生体内における薬剤放出挙動の相関関係、(3) 非崩壊型高分子系ナノ粒子の癌組織への浸透性に関する研究を行った。

4. 研究成果

(1) DVB 系架橋コアを持つ CCP の調製方法の確立および生体内動態

親水部に PEG、疎水部末端に重合官能基をもつ界面活性剤 (PEG-L-MA、図 2) を新規に合成した。PEG-L-MA からなるミセル溶液に DVB とペルオキシニ硫酸カリウムを添加し、プローブ型ホモジナイザーによって激しく攪拌することでナノエマルション形成と共にその構造を架橋構造形成によって瞬時に固めるこ

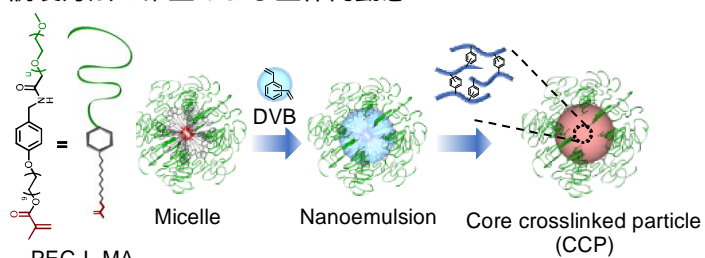


図 2. PEG-L-MA の化学構造式とナノエマルション形成を介した CCP の調製スキーム

とに成功した(図2)。この手法はこれまで報告されてきた CCP の調製方法に比べて、比較的簡便であり、また使用するオイル分子を変えるだけで様々な機能を付与することができる。得られた CCP の構造は SAXS と光散乱によって詳細に明らかにした。CCP の粒径は、ナノエマルジョンのオイル相となる DVB の添加量により簡単に制御することができた。このとき、薬剤などの疎水性分子の内包量についても DVB の添加量に依存して容易に制御することができた。これは、CCP 前駆体のナノエマルジョンのオイル相に薬剤を担持させることができるため、通常ミセルより薬剤内包量の制御が可能になったためであると考えられる。また、DVB に加えてジスルフィド結合を含む二官能性架橋剤からなる CCP において、水溶液中のグルタチオンの還元作用でジスルフィド結合が開裂することにより、構造が不安定化することが分かった。グルタチオンはガン細胞内のサイトゾルに比較的高濃度で存在することが知られている。つまり、グルタチオンによって構造が不安定化する特性は、薬剤キャリアが標的ガン細胞へ内在化した後に、担持している薬剤の放出を促進するトリガーとして機能する可能性がある。続いて、モデル薬剤として蛍光分子を担持した CCP とミセルをマウスへ静脈投与した際の血中における薬剤の放出挙動を比較したところ、CCP の方がより長い薬剤保持能力を示すことを見出した(図3)。CCP はミセルとは異なりその構造が平衡状態にないため、生体内で疎水性部位を露出することがない。つまり、粒子構造の安定性の向上によって CCP はミセルに比べて高い薬剤保持能力を示したと考えられる。

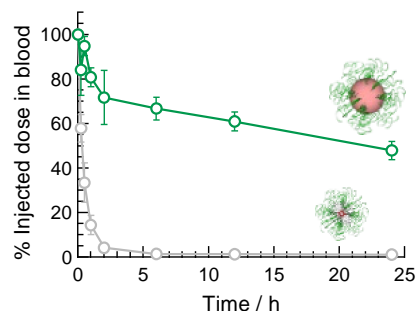


図3. モデル薬剤(蛍光分子)を担持した CCP (緑色)とミセル(灰色)をBLAB/c マウスへ静脈投与した際の血中における蛍光分子の除法キネティクス

(2) シリコン系架橋コアから成る CCP の精密構造解析および構造と生体内における薬剤放出挙動の相関関係

CCP 表面の PEG 鎖形態と生体内動態や薬剤除法との相関関係を解明するために、シリコン系架橋コアから成る CCP を調製した(図4)。ここでは、四官能性の環状シラン化合物である D_4^H と D_4^V をオイル分子として採用した。この二つの分子がエマルジョンコア内部でヒドロシリル化反応によってネットワーク構造を形成する際に、PEG 鎖含有界面活性剤の疎水基末端に導入したビニル基もこの反応に巻き込まれる。これにより、表面に PEG 鎖がアンカーされた CCP を得ることができた。

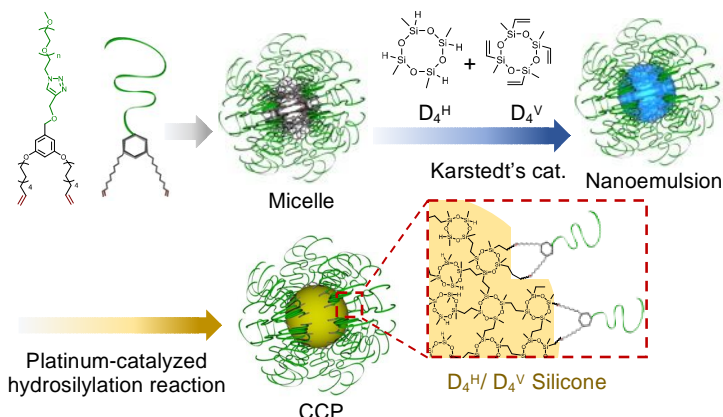


図4. ヒドロシリル化反応を用いたナノエマルジョン介在型コア架橋粒子(CCP)の調製方の模式図

この CCP の構造も上記と同様に SAXS 測定や光散乱測定によって詳細に解析した。ここでは、流動場分画法によってサイズ分画した溶液に対して多角度光散乱測定、UV 測定、屈折率測定を行うことで、CCP に含まれるシリコン系架橋剤と界面活性剤の分子数を決定することに成功した。これにより、粒子表面上の PEG 鎖密度を算出することができ、その値から PEG 鎖形態を予想することができる。本研究では、PEG の分子量を 1k, 2k, 5k Da と変化させた際に、CCP 上の PEG 鎖形態が高密度ブラシ、ブラシ、マッシュルーム構造のそれぞれ三つの形態となることを明らかにした。また、それら PEG 形態の異なる CCP をマウスへ静脈投与した際の血中滞留性と生体内分布を比べたところ、いずれも同様の体内動態を示した(図5)。一方、ブラシ形態の PEG 鎖を持つミセルは、生体内で迅速にクリアランスされた。つまり、ミセルのような動的な構造体でない CCP は、生体適合性高分子がその粒子表面を覆ってさえいれば、高分子鎖形態によらず高い血中滞留性を示すことが分かった。この結果は、ナノ粒子の生体内動態を決定する上で重要な構造因子は、高分子鎖形態ではなく、ナノ粒子の構造安定性であることを示唆している。

しかし、これら CCP にモデル薬剤として蛍光分子である Cyanine5 (Cy5) を内包させ、その生体内除法を検討した際、高分子鎖形態が高密度ブラシ→ブラシ→マッシュルーム構造の順番で除法速度が速くなった。一方で、より親水性の高いモデル薬剤としてスルホン酸を含む Cy5 (sCy5) の場合では、その除法速度はマッシュルーム→ブラシ→高密度ブラシの順で速いことが分かった。この薬剤除法速度と高分子鎖形態の関係は、薬剤の水溶性によって理解できる。まず、高分子鎖密度が最も疎となるマッシュルーム構造では、溶媒の水分子が CCP のシェル部位へ比較的浸透した状態となると予想される。このとき、薬剤の除法が分子拡散に依存するとするならば、より親水性の高い sCy5 は、粒子コアから水分子によって浸潤したシェル部位への拡散が促進されると予想できる。一方、比較的疎水性の高い Cy5 の場合は、水分子によって浸潤したシェルへ

の拡散が抑制されることが予想できる。そのため、高分子鎖形態や内包する薬剤の極性によって、その除法挙動が制御されることが説明できる。しかし、いずれのモデル薬剤も目的とするガン組織以外の健康な臓器への比較的高い集積が見られた。これがモデル薬剤ではなく、実際の毒性の高い抗がん剤の場合だと、重篤な副作用の原因になり得る。以上の結果から、より安全な薬剤送達を実現するナノ粒子に求められる構造として、まず粒子構造の安定性、そして薬剤を物理的に保持するのではなく、化学結合によって担持されることが望ましいと言える。

(3) 非崩壊型高分子系ナノ粒子の癌組織への浸透性

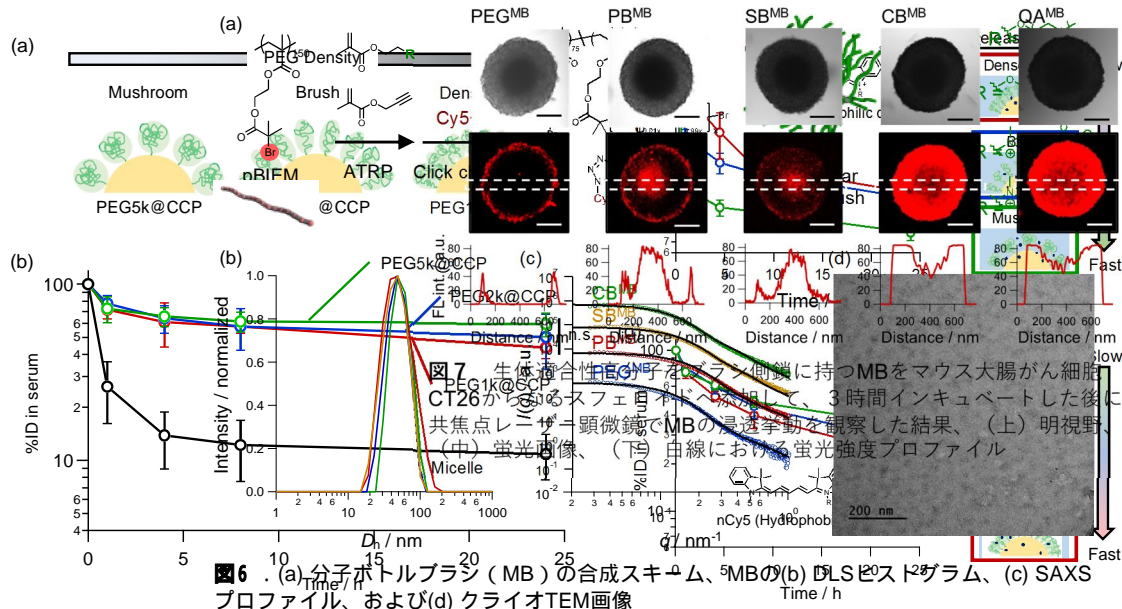


図6. (a)分子ボルトブラシ (MB) の合成スキーム、(b) DLS ヒストグラム、(c) SAXS プロファイル、および (d) クライオTEM 画像

本研究では上記の CCP 以外に、主鎖高分子から側鎖高分子が高密度に伸長された構造体からなる分子ボルトブラシ (MB) の利用も検討した。まず、原子移動ラジカル重合 (ATRP) の開始剤を側鎖末端にもつ高分子 (pBIEM) を合成し、その後、その開始剤部位から ATRP を実施することで高密度 MB を調製した (図 6)。このとき、ブラシ側鎖には生体適合性高分子として知られる PEG、ホスホベタイン (PB)、スルホベタイン (SB)、カルボキシベタイン (CB) 系高分子を採用した。得られた MB の溶液中における粒子構造は、動的光散乱 (DLS)、SAXS、クライオ TEM 測定によって明らかにした (図 6)。本研究では、様々な生体適合性高分子をブラシ側鎖に含む BP 系ナノ粒子のガン細胞から成るスフェロイドへの浸透挙動を検討することで、ガン標的性薬剤を設計する際に最適な生体適合性高分子を検討した。その結果、図 7 に示すように、PEG 鎖からなる MB (PEG^{MB}) は、スフェロイドへ全く浸透していないのに対して、両性イオン性のベタイン系高分子からなる MB は比較的深部にまで浸透することが分かった。また、CB からなる MB (CB^{MB}) は、細胞内部へ内在化する様子が観察され、この細胞取り込み挙動はカチオン性の MB (QA^{MB}) と同程度であることも分かった。この CB^{MB} の細胞取り込みメカニズムについては未だ明らかになっていないが、おそらく細胞表面にある何らかのタンパク質が CB 基を認識し、細胞取り込みが誘起されていることが示唆されている。また、PB や SB から MB は細胞取り込みを示さないことから、それら MB は細胞間のタイトジャンクションを通過することによりスフェロイド深部にまで浸透したと考えられる。一方、CB^{MB} はエンドサイトーシスやエキソサイトーシス阻害剤存在化で、その浸透性が著しく低下した。つまり、CB^{MB} は細胞内部をエンドサイトーシスやエキソサイトーシスを介して通過するトランスサイトーシス経路によって通過することによってスフェロイド深部にまで浸透したと考えられる。さらに興味深いことに、スフェロイドへ全く浸透しなかった PEG^{MB} において、10 mol% の CB を組み込むだけで、その浸透性が著しく向上した。現在開発されているガン標的性の薬剤キャリアのほとんどは PEG を生体適合性高分子として採用している。一方で、それらナノ粒子は PEG に覆われているため、がん組織への浸透性が比較的低く、問題となっている。しかし、本研究で示したように CB のようなベタイン系高分子を少量組み込むことでその問題を解決できる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fujii Shota, Takano Shin, Nakazawa Kohji, Sakurai Kazuo	4. 巻 23
2. 論文標題 Impact of Zwitterionic Polymers on the Tumor Permeability of Molecular Bottlebrush-Based Nanoparticles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 2846 ~ 2855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.2c00216	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 Fujii Shota, Sakurai Kazuo	4. 巻 12
2. 論文標題 Structural Analysis of an Octameric Resorcinarene Self-Assembly in Toluene and its Morphological Transition by Temperature	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 6464 ~ 6468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcllett.1c01978	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 Fujii Shota, Eichhorn Jonas, Schacher Felix H., Brendel Johannes C., Sakurai Kazuo	4. 巻 42
2. 論文標題 Polymer Micelles Composed of Molecular Bottlebrush Based Surfactants: Precisely Controlling Aggregation Number Corresponding to Polyhedral Structures	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Macromolecular Rapid Communications	6. 最初と最後の頁 2100285 ~ 2100285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/marc.202100285	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 Gruschwitz Franka V., Klein Tobias, Kuchenbrod Maren T., Moriyama Naoto, Fujii Shota, Nischang Ivo, Hoepfener Stephanie, Sakurai Kazuo, Schubert Ulrich S., Brendel Johannes C.	4. 巻 10
2. 論文標題 Kinetically Controlling the Length of Self-Assembled Polymer Nanofibers Formed by Intermolecular Hydrogen Bonds	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Macro Letters	6. 最初と最後の頁 837 ~ 843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmacrolett.1c00296	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 Takano Shin, Sakurai Kazuo, Fujii Shota	4. 巻 12
2. 論文標題 Internalization into cancer cells of zwitterionic amino acid polymers <i>via</i> amino acid transporter recognition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Polymer Chemistry	6. 最初と最後の頁 6083 ~ 6087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1PY01010G	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 Takano Shin, Islam Waliul, Nakazawa Kohji, Maeda Hiroshi, Sakurai Kazuo, Fujii Shota	4. 巻 22
2. 論文標題 Phosphorylcholine-Grafted Molecular Bottlebrush?Doxorubicin Conjugates: High Structural Stability, Long Circulation in Blood, and Efficient Anticancer Activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 1186 ~ 1196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.0c01704	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 Tanaka Rena, Arai Koichi, Matsuno Jun, Soejima Miyo, Lee Ji Ha, Takahashi Rintaro, Sakurai Kazuo, Fujii Shota	4. 巻 11
2. 論文標題 Furry nanoparticles: synthesis and characterization of nanoemulsion-mediated core crosslinked nanoparticles and their robust stability in vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Polymer Chemistry	6. 最初と最後の頁 4408 ~ 4416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0PY00610F	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 Doan Van T. H., Takano Shin, Doan Ngoc Anh T., Nguyen Phuong T. M., Nguyen Van Anh T., Pham Huong T. T., Nakazawa Koji, Fujii Shota, Sakurai Kazuo	4. 巻 53
2. 論文標題 Anticancer efficacy of cyclodextrin-based hyperbranched polymer nanoparticles containing alpha-mangostin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Polymer Journal	6. 最初と最後の頁 481 ~ 492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41428-020-00441-3	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 該当する

1. 著者名 Van Doan Thi Hong, Anh Doan Thi Ngoc, Fujii Shota, Sakurai Kazuo	4. 巻 49
2. 論文標題 Enhanced Binding Constant of Cyclodextrin to Alpha-mangostin in Hyperbranched Polymers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1144 ~ 1146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.200210	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 Lee Ji Ha, Fujii Shota, Takahashi Rintaro, Sakurai Kazuo	4. 巻 41
2. 論文標題 Monodisperse Micelles with Aggregation Numbers Related to Platonic Solids	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Macromolecular Rapid Communications	6. 最初と最後の頁 2000227 ~ 2000227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/marc.202000227	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 Aburai Kenichi, Hatanaka Kentaro, Takano Shin, Fujii Shota, Sakurai Kazuo	4. 巻 36
2. 論文標題 Characterizing an siRNA-Containing Lipid-Nanoparticle Prepared by a Microfluidic Reactor: Small-Angle X-ray Scattering and Cryotransmission Electron Microscopic Studies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 12545 ~ 12554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.0c01079	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 Matsuno Jun, Kanamaru Takuma, Arai Koichi, Tanaka Rena, Lee Ji Ha, Takahashi Rintaro, Sakurai Kazuo, Fujii Shota	4. 巻 324
2. 論文標題 Synthesis and characterization of nanoemulsion-mediated core crosslinked nanoparticles, and in vivo pharmacokinetics depending on the structural characteristics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 405 ~ 412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2020.05.035	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 Fujii Shota, Miyake Rika, Campo Liliana de, Lee Ji Ha, Takahashi Rintaro, Sakurai Kazuo	4. 巻 in press
2. 論文標題 Structural Polymorphism of Resorcinarene Assemblies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Langmuir	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.langmuir.0c00861	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 Fujii Shota, Kuroyanagi Sotaro, Shimada Naohiko, Matsuno Jun, Lee Ji Ha, Takahashi Rintaro, Maruyama Atsushi, Sakurai Kazuo	4. 巻 124
2. 論文標題 Bundling Process of Citrulline Polypeptides upon UCST-Type Phase Separation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 4036 ~ 4043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.0c00934	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 Doan Van T. H., Lee Ji Ha, Takahashi Rintaro, Nguyen Phuong T. M., Nguyen Van Anh T., Pham Huong T. T., Fujii Shota, Sakurai Kazuo	4. 巻 52
2. 論文標題 Cyclodextrin-based nanoparticles encapsulating -mangostin and their drug release behavior: potential carriers of -mangostin for cancer therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Polymer Journal	6. 最初と最後の頁 457 ~ 466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41428-019-0296-y	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10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Shota Fujii
2. 発表標題 The effect of PEG molecular weight on the in vivo fate of PEGylated core cross-linked nanoparticles
3. 学会等名 ACS Spring 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shota Fujii
2. 発表標題 Tumor permeability of molecular bottlebrushes composed of polyelectrolytes
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤井翔太
2. 発表標題 生体適合性高分子ナノ粒子のがん細胞スフェロイドへの浸透挙動
3. 学会等名 第43回日本バイオマテリアル学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤井翔太
2. 発表標題 ボトルブラシポリマーから成る高分子ナノ粒子の腫瘍組織浸透性
3. 学会等名 第37回DDS学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤井翔太
2. 発表標題 ボトルブラシ型高分子界面活性剤を用いたプラトニックミセルの構築
3. 学会等名 第70回高分子学会年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shota Fujii
2. 発表標題 Furry nanoparticles: cross-linked nanoparticles prepared via nanoemulsions and their robust stability in vivo
3. 学会等名 259rd American Chemical Society NATIONAL MEETING & EXPOSITION (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shota Fujii
2. 発表標題 Furry nanoparticles: Synthesis and characterization of nanoemulsion-mediated core crosslinked nanoparticles and their robust stability in vivo
3. 学会等名 260rd American Chemical Society NATIONAL MEETING & EXPOSITION (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shota Fujii
2. 発表標題 Constructing monodisperse polymer micelles based on the concept of Platonic micelle
3. 学会等名 ACIS2021: The 10th Australian Colloid and Interface Symposium (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jun Matsuno
2. 発表標題 Furry Nanoballs Bearing D4H/D4V Silicone: Synthesis, Structural Characterization, and Their Robust Stability in vivo
3. 学会等名 258rd American Chemical Society NATIONAL MEETING & EXPOSITION (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shota Fujii
2. 発表標題 Structural Analysis of Resorcinarene Assemblies and Their Unique Aggregation Numbers Corresponding to Platonic Structures
3. 学会等名 258rd American Chemical Society NATIONAL MEETING & EXPOSITION (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Shota Fujii, Ji Ha Lee, Kazuo Sakurai	4. 発行年 2020年
2. 出版社 ACS publications	5. 総ページ数 13
3. 書名 Molecular Assemblies: Characterization and Applications	

〔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