

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02530

研究課題名(和文)薬物徐放可能な抗血栓性トーラス微粒子の開発による肝硬変治療

研究課題名(英文) Development of anti-thrombogenic torus microparticles capable of sustained drug release for the treatment of liver cirrhosis

研究代表者

伊藤 大知 (Ito, Taichi)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・教授

研究者番号：50447421

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)： 将来の肝硬変治療への応用を目指して、薬物送達における新しい局所徐放の方法論を検討した。血管内の局所徐放のアプローチとしては、DES(薬物徐放ステント)とDEB(薬物徐放ビーズ)がある。両者の利点を兼ね備えた新しいアプローチとして、中空部に血流を確保できるゲルトーラス粒子による薬物局所徐放システムを考案した。エレクトロスプレー法によってVortex Ring Freezing法を用いた薬物徐放アルギン酸トーラス粒子の開発に成功し、薬物徐放挙動についてFCSによる拡散挙動の解析や有限要素法計算を用いた薬物徐放シミュレーションを行って、システム設計を行い、粒子の肝臓への投与を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝硬変はコラーゲンなどの細胞外マトリックスが過剰に蓄積される線維化疾患である。肝硬変そのものを薬物治療する方法は存在せず、特に患者が増加している非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)起因の肝硬変には優れた治療法がなく、新たな治療法が期待されている。肝臓がんの治療法として用いられるTACE(肝動脈化学塞栓療法)は、肝臓が門脈と肝動脈の二つの血液流入路を持つことを利用しているが、積極的に塞栓を治療に利用するものである。本研究では学術的にも新しい塞栓を回避したステント治療のようなビーズ治療を目指すものであると同時に、治療法が限られた疾患への新しいアプローチを試みたものである。

研究成果の概要(英文)： Novel local sustained-release methodologies in drug delivery were studied for future application in the treatment of cirrhosis. Approaches to local sustained release in blood vessels include DES (drug-eluting stent) and DEB (drug-eluting bead). As a new approach that combines the advantages of both approaches, we devised a localized drug release system using hydrogel torus particles that allow blood flow in the hollow space. We have successfully developed a drug-eluting alginate torus particle using the Vortex Ring Freezing method by electrospray technique, analyzed the diffusion behavior by FCS, and simulated drug sustained release using finite element method calculations for drug sustained release behavior. The torus particles were administered into the liver in mice.

研究分野：医用化学工学

キーワード：ドラッグデリバリー トーラス ハイドロゲル 肝臓 線維化 微粒子 徐放 拡散

## 薬物徐放可能な高血栓性トラス微粒子の開発による肝硬変治療

### 1. 研究開始当初の背景

肝硬変は肝臓の慢性炎症によりコラーゲンなどの細胞外マトリックスが過剰に蓄積される線維化疾患である。肝細胞の破壊と肝臓の線維化が起こる結果、肝表面が硬くなり凹凸状の様相を呈し、肝機能の低下により、黄疸・腹水・肝性脳症など様々な症状を発症する。肝硬変の病因として肝炎ウイルスによるウイルス性肝硬変やアルコール性脂肪肝炎、非アルコール性脂肪肝炎、原発性胆汁性胆管炎などが知られている。中でも、脂肪肝は国内で 1500 万人以上と言われ、NASH (非アルコール性脂肪肝炎) を経由した肝硬変の患者数が近年増加している。背景疾患であるウイルス感染や合併症の治療は進歩しているものの、肝臓の線維化に直接対処し、肝硬変そのものを治療方法が模索されている。

### 2. 研究の目的

新たな治療法として血流を遮断しないで血管内エンタラップメントが可能なトラス状の新しい DDS (ドラッグデリバリーシステム) のキャリアを開発し、肝動脈投与で肝臓血管網内に広範囲にエンタラップさせ、ECM 分解酵素や抗線維化薬を局所徐放可能な新しい DDS の方法論の研究を行うことを目標とした。トラス粒子を用いることで肝動脈の塞栓を回避することが期待される。

始めに高血栓性を持つトラス粒子を作製し、その薬物放出挙動を評価する。次に作製したトラス粒子を肝硬変モデルマウスに投与し、その治療効果を評価することを目標とした。

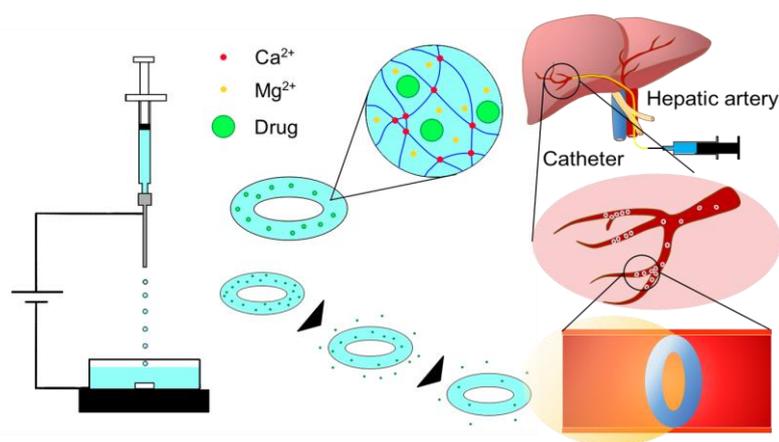


図 1 研究の目的：薬物徐放トラス状微粒子の開発と経カテーテル療法による肝硬変治療

### 3. 研究の方法

本研究では(1)トラス状の新規薬物徐放材料の作製と(2)薬物封入トラス粒子の機能評価、そして(3)薬物封入トラス状アルギン酸微粒子のマウス肝臓への投与を行うことを目標とする。トラス粒子の作製方法としてエレクトロスプレーを用いた Vortex Ring Freezing 法を採用し、材料として生体適合性の高いアルギン酸を使用した。

#### (1) Vortex Ring Freezing 法によるトラス状アルギン酸微粒子の作製

Vortex Ring Freezing 法とはエレクトロスプレーにより高速で吐出された液滴が受けとなる液表面に衝突する際に生じる渦輪と呼ばれるトラス状の流れをイオン架橋などの物理架橋により微粒子を作製する方法である。アルギン酸はカルシウムイオンと架橋してハイドロゲルを形成することが知られている。アルギン酸への薬物の担持能を調べるため、複数のモデル薬物をアルギン酸水溶液に溶かし、電圧などの変数を制御してトラス粒子を作製した。作製したトラス粒子に高濃度のカルシウムイオンやバリウムイオンを添加する後架橋処理を施し、アルギン酸との架橋密度を高めることにより粒子の機能制御を試みた。

(2) 薬物封入トーラス状アルギン酸微粒子の機能評価

作製したトーラス粒子の力学的特性や保存安定性、分解や薬物放出挙動を評価するため、モデル薬物として、蛍光色素を修飾したデキストランを封入したトーラス粒子を作製した。作製したトーラス粒子のサイズや形態を共焦点レーザー顕微鏡によって観察した。次にトーラス粒子を Tris 緩衝液に浸漬させ、2週間にわたり、溶解したアルギン酸の量を定量し、サイズと形態変化を観察した。次にディスク状のアルギン酸ハイドロゲルを用いて、レオメータによる動的粘弾性測定と蛍光相関分光法 (FCS) によるモデル薬物の拡散挙動を評価した。最後にモデル薬物を封入したトーラス粒子の薬物放出試験を行った。

(3) 血管内におけるトーラス粒子の薬物放出シミュレーション

有限要素法計算ソフトウェアである COMSOL を用いて肝臓血管内におけるトーラス粒子からの薬物放出を予測する数理的に予測した。肝動脈内にトーラス粒子を留置して固定し、トーラス粒子から放出された薬物が血流による対流し、肝実質に拡散する様子をナビエーストークス方程式と移流拡散方程式を連成させ、計算した。支配方程式、座標などを図2に示す。

(4) トーラス粒子への細胞封入および培養の検討

血流を遮断することなく、血管内に細胞を投与する手法としてのトーラス粒子が期待できる。間葉系幹細胞の肝硬変治療への応用も検討されており、エレクトロスプレー法によるトーラス粒子への細胞封入と培養の検討を行った。

(5) 薬物封入トーラス状アルギン酸微粒子のマウス肝臓への投与

トーラス粒子を投与方法として、C56BL/6 マウスの脾臓から門脈を経由して肝臓に投与する方法と盲腸の腸管静脈を経由して投与方法を検討した。

4. 研究成果

(1) 薬物封入トーラス状アルギン酸微粒子の作製

初めに低分子と高分子の計8種類のモデル薬物を用いてトーラス粒子を作製した。0.1 mg/mLの薬物濃度においては全ての薬物でトーラス粒子を作製することに成功した。次にデキストランを封入したトーラス粒子を作製し、共焦点レーザー顕微鏡で得られた蛍光画像を図3に示す。粒子の直径が約 200 μm で孔径が約 100 μm であり、これまでに報告されている同様の手法で得られたトーラス状のハイドロゲル微粒子の中で最も小さいサイズの粒子を作製することに成功した。粒度分布は比較的狭く、長軸と短軸の長さが異なり楕円状になっていることがわかった。

(2) 薬物封入トーラス粒子の機能評価と後架橋処理による構造制御

ナビエーストークス方程式

$$\frac{1}{\epsilon_p} \rho \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \frac{1}{\epsilon_p} \rho (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} = \nabla \cdot [-p\mathbf{I} + \mathbf{K}] - \left( \mu \kappa^{-1} + \beta \epsilon_p \rho |\mathbf{u}| + \frac{Q_m}{\epsilon_p^2} \right) \mathbf{u} + \mathbf{F}$$

$$\mathbf{K} = \mu \frac{1}{\epsilon_p} (\nabla \mathbf{u} + (\nabla \mathbf{u})^T) - \frac{2}{3} \mu \frac{1}{\epsilon_p} (\nabla \cdot \mathbf{u}) \mathbf{I}$$

移流拡散方程式

$$\frac{\partial(\epsilon_p c_j)}{\partial t} + \frac{\partial(\rho c_{p,j})}{\partial t} + \nabla \cdot \mathbf{J}_j + \mathbf{u} \cdot \nabla c_j = R_j + S_j$$

$$\mathbf{J}_j = -(D_{D,j} + D_{e,j}) \nabla c_j$$

仮定

- ・円筒座標 (r, z, φ)
- ・血流は層流と仮定
- ・血管は多孔質膜と仮定

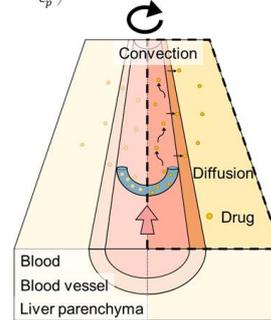


図2 血管内におけるトーラス粒子の薬物放出シミュレーション

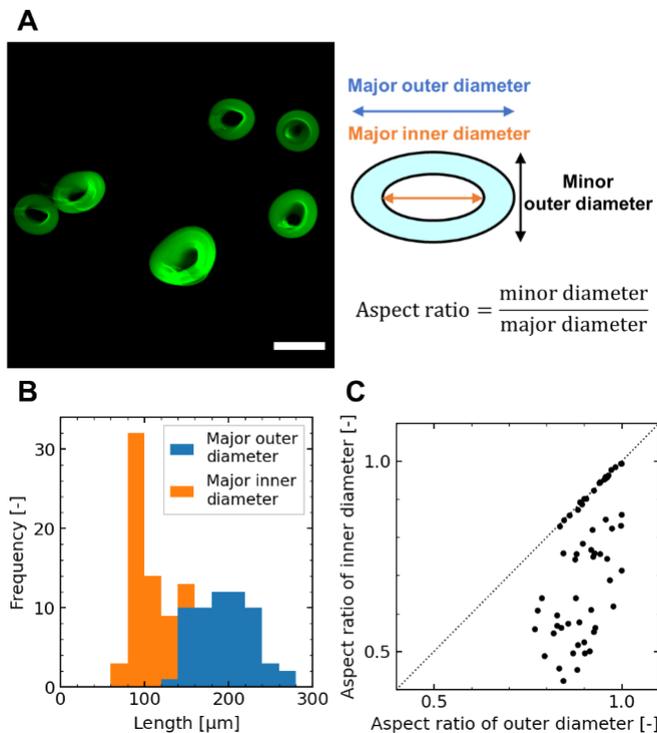


図3 トーラス状アルギン酸微粒子 (A) 蛍光画像 (B) 粒子のサイズ分布 (C) 粒子のアスペクト比

次に作製したトーラス粒子の機能評価と後架橋処理による機能制御を行った。トーラス粒子を Tris 緩衝液に浸漬させるとイオン交換により粒子が徐々に崩壊し、数時間で粒子は消失した。後架橋処理としてアルギン酸と架橋するカルシウムイオン、ストロンチウムイオン、バリウムイオンを作製後にそれぞれ添加すると、粒子の残存期間が延びることが確認された。特にバリウムイオンでは、後架橋処理により粒子の残存期間が2週間以上も延長した(図4)。この影響はディスク状のアルギン酸ハイドロゲルを用いた動的粘弾性試験でも確認され、バリウムイオンで後架橋したトーラス粒子は後架橋前から約10倍の複素弾性率を示した。その一方でトーラス粒子のサイズと形態は後架橋前後、Tris 緩衝液に浸漬後でもほとんど変化が見られなかった。

### (3) 蛍光相関分光法によるハイドロゲル内拡散の解明と薬物封入トーラス粒子による薬物放出試験

蛍光相関分光法(FCS)によりディスク状のアルギン酸カルシウムハイドロゲル中におけるモデル薬物の拡散挙動を評価した。FCSの結果から150 kDaのデキストランと負電荷をもつデキストランの拡散係数が溶液中よりも減少した。次にバリウムイオンで後架橋処理を施したトーラス粒子からの薬物放出挙動の結果を図4に示す。薬物放出試験では正電荷を持つDEAE基修飾デキストランと150 kDaのデキストランの放出速度が他の3種のデキストランよりも遅かった。放出が速い薬剤は1日から2日でほぼ全ての薬剤が放出されてしまうものの、放出が遅い薬剤は7日以上放出が確認された。これらの結果からトーラス粒子からの薬物放出は薬物の分子量と電荷に影響を受けること、並びに後架橋処理によって放出速度を制御可能であることが示された。

さらに抗血栓性を付与するために、トーラス粒子からの抗凝固因子であるヘパリンの徐放実験を行った(図5)。初期のバーストリリースに後に一定速度でのヘパリンの徐放が可能であることを示し、その徐放速度は分子量が約14,000のリゾチームとほぼ同等であることが示された。

### (4) 肝臓血管内における薬物封入トーラス粒子からの薬物放出モデリング

肝臓の血管の方向に対して垂直にトーラス粒子を設置し、二次元円柱座標におけるナビエーストックス方程式と移流拡散方程式の連成を有限要素法により計算した(図6)。トーラス粒子から放出された薬剤は対流と拡散によって、遠方に運ばれたことから、計算結果が球状粒子を塞栓させた際よりもより広範囲に薬物を送達することが可能であることを示した。同時に確かに肝実質に薬物が局所徐放されるが、血流も同時に確保できることが示された。また、トーラス粒子の傾きを変更して3次元ジオメトリにおける流体力学計算を行ったところ、粒子の塞栓状態によって血液の流動状態が大きく変化することから、今後、薬物の対流の影響を評価するためには粒子の塞栓状態を検討する必要がある。

### (5) 細胞封入実験の結果

モデル細胞として、九州大学の上平らが開発したHypoxiaにおいてHIF-1 $\alpha$ が発現するとGFPが発現するHeLa細胞をトーラス粒子に封入して培養を行った(図7)。異なるアルギン酸の濃度ではカプセルの形状がトーラス状からクラゲ状、涙状を経て、球状まで変化する。トーラス粒子のアルギン酸濃度が0.25%と一番低いために、ゲルネットワーク構造が疎であって、比較的自由的な細胞の遊走が可能であることから、トーラス粒子中が最も細胞増殖が活発であり、この結果、高い細胞密度からややHypoxiaになり、HIF-1 $\alpha$ の発現がトーラス粒子のみで強く見えていることがわかる。細胞の封入によって粘度が変化し、トーラス粒子の形成条件は変わってくるが、トーラス粒子に細胞を封入して培養することに成功した。

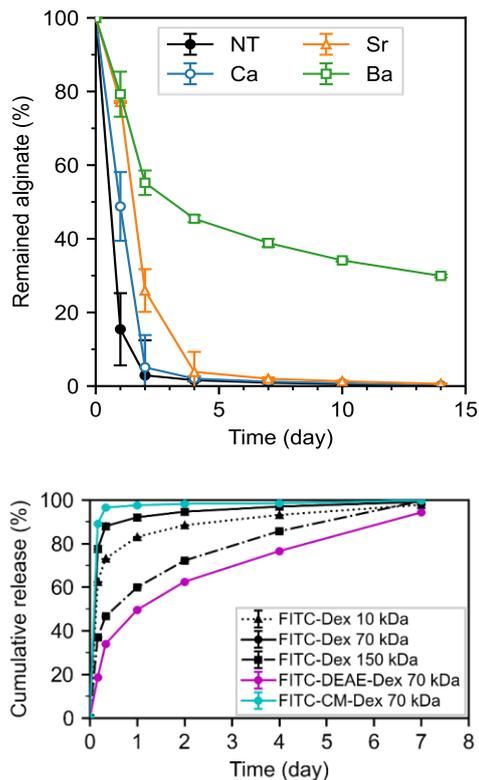


図4 トーラス粒子の分解試験(上)とモデル薬物放出試験(下)

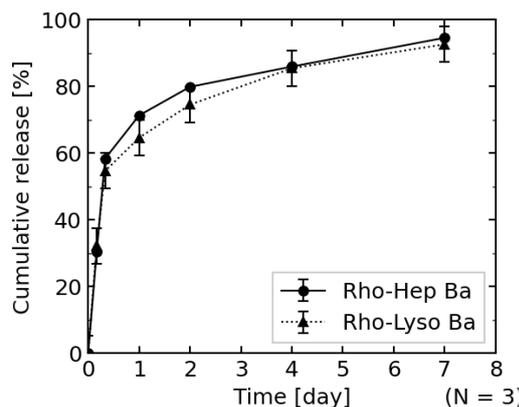


図5 トーラス粒子のヘパリンの徐放

(6) マウス肝臓への薬物封入トーラス粒子の投与方法の検討

次にデキストランを封入したトーラス粒子をマウスの肝臓へ投与方法を検討した。マウスの脾臓から門脈を経由して投与方法、マウスの盲腸の腸管静脈を経由して投与方法の2つを比較したところ、どちらの方法に関しても投与方法による血管の塞栓は確認されなかった(図8)。

(7) まとめ

以上のように Vortex Ring Freezing 法を用いた新規薬物徐放担体の作製に成功した。優れた形態安定性を持つトーラス粒子の作成に成功し、緩衝液中での膨潤が起こらないことは血管内において塞栓を回避する上で有望である。また、力学的強度と化学的安定性に関しては後架橋処理を導入することで調節が可能であることを示した。さらに後架橋処理は粒子の崩壊を制御することにより、一部の薬剤の放出時間を7日まで維持

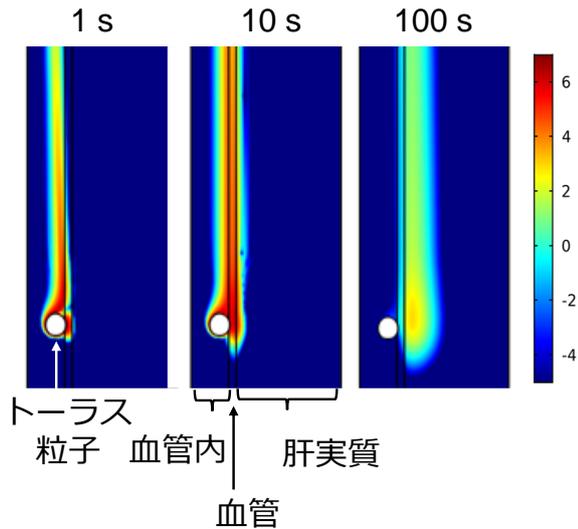


図7 COMSOLによりシミュレーションされたトーラス粒子からの薬物徐放挙動

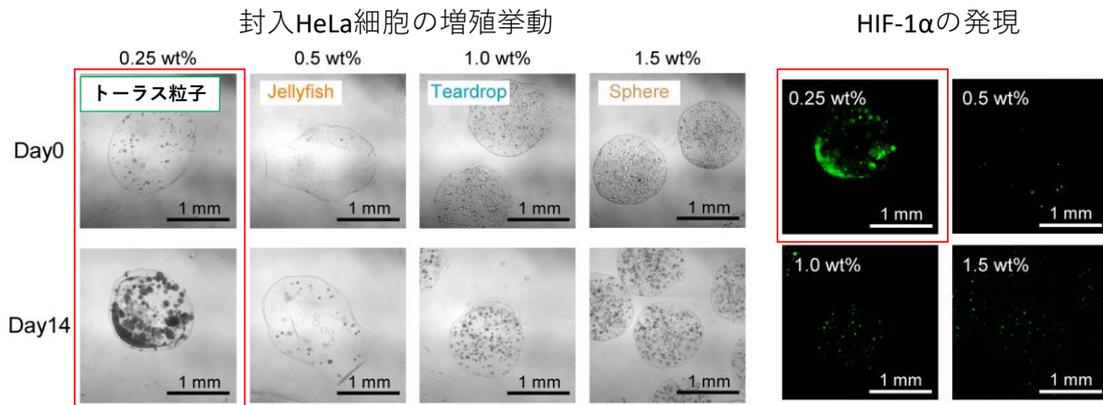


図7 Vortex Ring 法で作成したトーラス粒子等のアルギン酸カプセルに HeLa 細胞を封入し、2週間培養した様子

することが可能になり、その後は体内で吸収されていくこと示された。

細胞を封入して投与方法の可能性があるが示唆されるとともに、動物実験において、適切なサイズと数に制御することで、トーラス粒子を投与方法が可能であることが示唆された。また、有限要素法による薬物放出挙動のモデリングは観察することが出来ない血管内部の薬物動態を予測する上で重要なツールであり、粒子の塞栓状態の影響を加味することで、より精度の高い予測が可能となる。

本研究はトーラス状のハイドロゲル微粒子を DDS に応用した初めての試みであり、今後の更なる研究を通じて、肝硬変等の治療に可能なトーラス状の粒子を用いた新たな DDS の可能性を示すことに成功した。

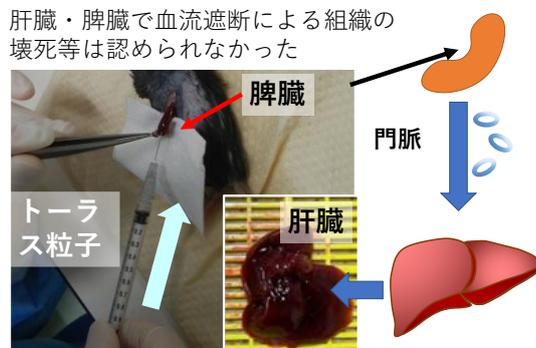


図8 トーラス粒子の経脾臓投与方法

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Oki Yuichiro, Harano Kodai, Hara Yuichi, Sasajima Yoshiyuki, Sasaki Ryo, Ito Takanori, Fujishiro Mitsuhiro, Ito Taichi	4. 巻 176
2. 論文標題 Cationic surface charge effect on proliferation and protein production of human dental pulp stem cells cultured on diethylaminoethyl-modified cellulose porous beads	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical Engineering Journal	6. 最初と最後の頁 108217 ~ 108217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bej.2021.108217	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 Fu Xiaoting, Ohta Seiichi, Kawakatsu Takahiro, Kamihira Masamichi, Sakai Yasuyuki, Ito Taichi	4. 巻 7
2. 論文標題 Bioinspired Perfluorocarbon Based Oxygen Carriers with Concave Shape and Deformable Shell	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advanced Materials Technologies	6. 最初と最後の頁 2100573 ~ 2100573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/admt.202100573	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 Madhavikutty Athira S., Ohta Seiichi, Chandel Arvind K. Singh, Qi Pan, Ito Taichi	4. 巻 54
2. 論文標題 Analysis of Endoscopic Injectability and Post-Ejection Dripping of Yield Stress Fluids: Laponite, Carbopol and Xanthan Gum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JOURNAL OF CHEMICAL ENGINEERING OF JAPAN	6. 最初と最後の頁 500 ~ 511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1252/jcej.21we018	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 Chandel Arvind K. Singh, Shimizu Atsushi, Hasegawa Kiyoshi, Ito Taichi	4. 巻 21
2. 論文標題 Advancement of Biomaterial Based Postoperative Adhesion Barriers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Macromolecular Bioscience	6. 最初と最後の頁 2000395 ~ 2000395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mabi.202000395	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 大木 悠一朗、伊藤 大知	4. 巻 57
2. 論文標題 生体直交型反応を用いたインジェクタブルハイドロゲル	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 1025 ~ 1029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.57.11_1025	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 Okawa Masashi, Sakoda Megumu, Ohta Seiichi, Hasegawa Kiyoshi, Yatomi Yutaka, Ito Taichi	4. 巻 21
2. 論文標題 The Balance between the Hemostatic Effect and Immune Response of Hyaluronan Conjugated with Different Chain Lengths of Inorganic Polyphosphate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 2695 ~ 2704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.0c00390	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 Hozumi Takuro, Sreedevi Athira M, Ohta Seiichi, Ito Taichi	4. 巻 59
2. 論文標題 Nonlinear Pressure Drop Oscillations during Gelation in a Kenics Static Mixer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Industrial & Engineering Chemistry Research	6. 最初と最後の頁 4533 ~ 4541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.iecr.9b06571	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 Kento Mitsuhashi, Seiichi Ohta, Taichi Ito	4. 巻 645
2. 論文標題 Analysis of model drug permeation through highly crosslinked and biodegradable polyethylene glycol membranes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Membrane Science	6. 最初と最後の頁 120218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.memsci.2021.120218	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 Yoshiyuki Nakagawa, Yuichiro Oki, Xiao Da, Arvind K. Singh Chandel, Seiichi Ohta, Taichi Ito	4. 巻 240
2. 論文標題 Injectable bottlebrush triblock copolymer hydrogel crosslinked with ferric ions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Polymer	6. 最初と最後の頁 124519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.polymer.2022.124519	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 Yuki Amano, Kazuma Sakura, Seiichi Ohta, Taichi Ito	4. 巻 19
2. 論文標題 Cisplatin-chelated iminodiacetic acid-conjugated hyaluronic acid nanogels for the treatment of malignant pleural	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 853-861
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00797	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 Seiichi Ohta, Kento Mitsuhashi, Arvind K. Singh Chandel, Pan Qi, Noriko Nakamura, Akiko Nakamichi, Hiromi Yoshida, Gento Yamaguchi, Yuichi Hara, Ryo Sasaki, Masaya Fuke, Madoka Takai, Taichi Ito	4. 巻 286
2. 論文標題 Silver-loaded carboxymethyl cellulose nonwoven sheet with controlled counterions for infected wound healing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Carbohydrate Polymers	6. 最初と最後の頁 119289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.carbpol.2022.119289	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 Masashi Okawa, Aki Tanabe, Seiichi Ohta, Satoru Nagatoishi, Kouhei Tsumoto, Taichi Ito	4. 巻 3
2. 論文標題 Extracellular matrix-inspired hydrogel of hyaluronan and gelatin crosslinked via a Link module with a transglutaminase reactive sequence	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Materials	6. 最初と最後の頁 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s43246-022-00309-4	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 -

〔学会発表〕 計52件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 9件）

1. 発表者名 Taichi Ito
2. 発表標題 Injectable hydrogels-based drug delivery
3. 学会等名 2021 International conference of the Korean Society of Pharmaceutical Sciences and Technology (KSPST) (Online) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Athira Sreedevi Madhavikutty, Takuro Hozumi, Seiichi Ohta, Taichi Ito
2. 発表標題 Pressure drop oscillations during gelation inside mixing systems
3. 学会等名 10th International Symposium on Mixing in Industrial Processes (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Arvind K. Singh Chandel, Taichi Ito
2. 発表標題 Cationic modified hyaluronan based injectable hydrogel and sponge for postoperative peritoneal adhesion barrier
3. 学会等名 The 43rd JSB and The 8th ABMC (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Athira Sreedevi Madhavikutty, Arvind K. Singh Chandel, Seiichi Ohta, Taichi Ito
2. 発表標題 Analysis of applicability of yield stress hydrogels in endoscopy
3. 学会等名 The 43rd JSB and The 8th ABMC 28-30, (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kento Mitsuhashi, Seiichi Ohta, Taichi Ito
2. 発表標題 Development of biodegradable and highly crosslinked polyethylene glycol membrane for controlling drug permeation
3. 学会等名 The 26th Young Asian Biological Engineers' Community (Online) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大木悠一朗、原納弘大、原雄一、笹島義志、佐々木亮、伊藤隆徳、藤城光弘、伊藤大知
2. 発表標題 マイクロキャリア表面電荷による歯髄由来間葉系幹細胞の増殖およびタンパク産生能評価
3. 学会等名 第73回 日本生物工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大川将志、田部垂季、太田誠一、長門石暁、津本浩平、伊藤大知
2. 発表標題 機能化リンクモジュールの設計と ECM 模倣ハイドロゲルの開発
3. 学会等名 第73回 日本生物工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋柊太、Athira Sreedevi Madhavikutty、Arvind Kumar Singh Chandel、伊藤大知
2. 発表標題 カチオン性樹状高分子の添加がアニオン性ジャミングゲルの挙動に与える影響
3. 学会等名 化学工学会第52回秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 亀谷桃子、大川将志、Athira Sreedevi Madhavikutty、三橋健斗、Arvind Kumar Singh Chandel、伊藤大知
2. 発表標題 ヒアルロン酸/ゼラチンハイドロゲルを用いた新規止血剤の開発
3. 学会等名 化学工学会第52回秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤大知
2. 発表標題 医用材料と混相流 – injectableハイドロゲルと人工赤血球–
3. 学会等名 混相流シンポジウム2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松宮和生、大木悠一朗、Arvind Kumar Singh Chandel、伊藤大知
2. 発表標題 薬物徐放トーラス状アルギン酸微粒子の作製
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大川将志、田部亜季、太田誠一、長門石暁、津本浩平、伊藤大知
2. 発表標題 機能化リンクモジュールの開発とECM模倣ハイドロゲルの創製
3. 学会等名 日本膜学会第43年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松宮和生、大木悠一朗、Arvind Kumar Singh Chandel、伊藤大知
2. 発表標題 エレクトロスプレー法によるトーラス状 アルギン酸薬物徐放担体の開発
3. 学会等名 日本膜学会第43年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大川将志、迫田龍、太田誠一、矢富裕、伊藤大知
2. 発表標題 鎖長の異なるポリリン酸修飾ヒアルロン酸の免疫応答及び止血効果への影響
3. 学会等名 第43回日本止血学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Qiming Zhang、Hiromi Yoshida、Arvind Kumar Singh Chandel、Taichi Ito
2. 発表標題 Fabrication of micro-sized artificial oxygen carriers with tunable morphology by SPG membrane emulsification techniques
3. 学会等名 化学工学会第87年会(オンライン)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Yuichiro Oki・Seiichi Ohta・Shinsuke Ohba・Taichi Ito
2. 発表標題 Switching of cell differentiation in thiol-maleimide clickable microcapsules triggered by in situ conjugation of BMP-2 mimetic peptides
3. 学会等名 12th International Congress on Membranes and Membrane Processes 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大木悠一朗・太田誠一・伊藤大知
2. 発表標題 アルギン酸カプセル中における膵 細胞からのインスリン分泌振動のカオス解析
3. 学会等名 膜シンポジウム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田早希・Arvind Singh Chandel・戚蟠・太田誠一・伊藤大知
2. 発表標題 ジアジリン誘導体を用いた新規光架橋性ハイドロゲルの開発
3. 学会等名 第20回東京大学生命科学シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sreedevi Madhavikutty Ahira・Qi Pan・Chandel Arvind Kumar Singh・Ohta Seiichi・Ito Taichi
2. 発表標題 Characterization of shear-thinning hydrogels for delivery through endoscope tubes
3. 学会等名 化学工学会 第51回秋季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三橋健斗・太田誠一・伊藤大知
2. 発表標題 膵液瘻防止を目的としたプロテアーゼ阻害剤徐放ゲルの開発
3. 学会等名 日本膜学会 第42年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大木悠一朗・太田誠一・伊藤大知
2. 発表標題 臍 細胞封入アルギン酸カプセル中のインスリン分泌振動
3. 学会等名 日本膜学会 第42年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tulakarnwong Sarun・Inagaki F Natsuko・Oki Yuichiro・Ohta Seiichi・Shinohara Marie・Sakai Yasuyuki・Ito Taichi
2. 発表標題 Direct implantation of cell aggregates using a hydrogel microwell device
3. 学会等名 化学工学会 第85年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sreedevi Madhavikutty Athira・Ohta Seiichi・Qi Pan・Ito Taichi
2. 発表標題 Pressure drop during endoscopic delivery of clay-based hydrogels
3. 学会等名 化学工学会 第85年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴大虎, Athira Sreedevi Madhavikutty, Arvind Kumar Singh Chandel, 伊藤大知
2. 発表標題 3Dバイオプリンティングにおけるサポートハイドロゲル浴中でのモデルハイドロゲルの印刷特性の評価
3. 学会等名 化学工学会第87年会(オンライン)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野間円, 大木悠一朗, 原納弘大, 村岡謙, 原雄一, 伊藤大知
2. 発表標題 細胞接着ペプチド修飾多孔質マイクロキャリアを用いた間葉系幹細胞の増殖制御
3. 学会等名 化学工学会第87年会(オンライン)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ching-Cheng Tsai, Athira Sreedevi Madhavikutty, Arvind Kumar Singh Chandel, Taich Ito
2. 発表標題 Development of a Novel Chitosan-Based Hydrogel as a Tissue Adhesive
3. 学会等名 化学工学会第87年会(オンライン)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田昂大, 太田誠一, 伊藤大知
2. 発表標題 腹膜播種への薬物送達システムの数理モデルを用いた設計
3. 学会等名 化学工学会第87年会(オンライン)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松宮和生, 大木悠一朗, 福田沙月, 大河内仁志, 吉江建一, 伊藤大知
2. 発表標題 トーラス状アルギン酸微粒子の薬物放出制御
3. 学会等名 化学工学会第87年会(オンライン)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三橋健斗, 伊藤大知
2. 発表標題 効果的な組織シーリングのための塗り込み型Carbomer/PEGハイドロゲルの開発
3. 学会等名 化学工学会第87年会(オンライン)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大川将志, 田部亜季, 太田誠一, 長門石暁, 津本浩平, 伊藤大知
2. 発表標題 機能化リンクモジュールの設計とECM模倣ハイドロゲルの開発
3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会(オンライン)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大木悠一朗, 太田誠一, 北條宏徳, 伊藤大知
2. 発表標題 アジド, シクロオクチンクリック反応可能なアルギン酸マイクロカプセル培養システムの開発
3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会(オンライン)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤大知
2. 発表標題 内視鏡・腹腔鏡で使えるハイドロゲルの開発と医療機器への応用
3. 学会等名 第25回 食品新技術研究会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yizhou Dai, 中道暁子, 植木亮介, 山東信介, 長谷川潔, 伊藤大知
2. 発表標題 Prevention of Postoperative Peritoneal Adhesion by Hepatocyte Growth Factor DNA Aptamer
3. 学会等名 日本膜学会第44年会(オンライン)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋柗太, Athira Sreedevi Madhavikutty, Arvind Singh Chandel, 伊藤大知
2. 発表標題 新規シアジリン誘導体を用いた光架橋ハイドロゲルの開発
3. 学会等名 膜学会第44回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三橋健斗, 伊藤大知
2. 発表標題 外科手術後の効果的な組織シーリングのための塗り込み型Carbomer/PEGハイドロゲルの開発
3. 学会等名 日本膜学会第44年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松宮和生, 大木悠一朗, 福田沙月, 大河内仁志, 吉江建一, 伊藤大知
2. 発表標題 トーラス状アルギン酸微粒子の作製と薬物放出制御
3. 学会等名 日本膜学会第44年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤大知
2. 発表標題 シアニンングハイドロゲルの開発と疾患治療への応用
3. 学会等名 第66回高分子学会 茨城地区活動講演会(オンライン) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 亀谷桃子, 大川将志, Arvind Singh Chandel, 伊藤大知
2. 発表標題 Shear thinning性を有するECM模倣インジェクタブル止血材の開発
3. 学会等名 第44回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松宮和生, 大木悠一朗, 福田沙月, 大河内仁志, 吉江建一, 伊藤大知
2. 発表標題 薬物封入トーラス状アルギン酸微粒子の薬物放出制御
3. 学会等名 第38回日本DDS学会学術集会(オンライン)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yizhou Dai, 中道暁子, 植木亮介, 山東信介, 長谷川潔, 伊藤大知
2. 発表標題 Prevention of Postoperative Peritoneal Adhesion by Hepatocyte Growth Factor DNA Aptamer
3. 学会等名 第38回日本DDS学会学術集会(オンライン)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Athira Sreedevi Madhavikutty, 太田誠一, Arvind Singh Chandel, 伊藤大知
2. 発表標題 Analysis of Endoscopic Injectability and Post-Ejection Dripping of Yield Stress Fluids: Laponite, Carbopol and Xanthan Gum
3. 学会等名 化学工学会第53回秋季大会 受賞講演(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Menghe Chen, Cheyu Lin, Xinyu Cai, Ching-Cheng Tsai, Yizhou Dai, 大川将志, 稲垣奈都子, 太田誠一, 植木亮介, 山東信介, 朴鍾湟, 金範竣, 浅野善英, 佐藤伸一, 伊藤大知
2. 発表標題 Development of HGF Aptamer Sustained-release Dissolved Microneedles and Application in Scleroderma Model
3. 学会等名 化学工学会第53回秋季大会(オンライン)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本美冬, Arvind Singh Chandel, 伊藤大知
2. 発表標題 抗菌材料への応用を目指したDMPA修飾多糖類とその誘導体の開発
3. 学会等名 化学工学会第53回秋季大会(オンライン)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松宮和生
2. 発表標題 トーラス状アルギン酸微粒子の作製と薬物放出制御
3. 学会等名 材料化学システム工学討論会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kento Mitsuhashi, Seiichi Ohta, Taichi Ito
2. 発表標題 Development of biodegradable and highly crosslinked polyethylene glycol membrane for controlling drug permeation
3. 学会等名 The 15th Asian Congress on Biotechnology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masashi Okawa, Aki Tanabe, Satoru Nagatoishi, Seiichi Ohta, Kouhei Tsumoto, Taichi Ito
2. 発表標題 ECM-inspired hydrogel of hyaluronan-gelatin crosslinked via a novel Link module with transglutaminase reactive sequence
3. 学会等名 The 15th Asian Congress on Biotechnology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ching-Cheng Tsai, Arvind Kumar Singh Chandel, Natsuko Inagaki, Taichi Ito
2. 発表標題 Development of a Novel Chitosan-Based Hydrogel as a Tissue Adhesive
3. 学会等名 The 14th Japan-Korea Symposium on Materials and Interfaces (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Po-Hsuan Hsu, Arvind Kumar Singh Chandel, Natsuko Inagaki, Taichi Ito
2. 発表標題 Potential sealant for spinal CSF leakage by crosslinked hydrogel of Jeffamine-conjugated hyaluronic acid and surface-modified dendritic polyethyleneimine
3. 学会等名 The 14th Japan-Korea Symposium on Materials and Interfaces
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大川将志, 田部亜季, 太田誠一, 長門石暁, 津本浩平, 伊藤大知
2. 発表標題 機能化リンクモジュールの設計とヒアルロン酸/ゼラチン複合 ECM模倣ハイドロゲルの開発
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 亀谷桃子, 大川将志, Arvind Singh Chandel, 稲垣奈都子, 伊藤大知
2. 発表標題 Shear thinning性を有するECM模倣インジェクタブル止血材の開発
3. 学会等名 第44回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松宮和生, 大木悠一朗, 福田沙月, 大河内仁志, 吉江建一, 伊藤大知
2. 発表標題 トラス状アルギン酸微粒子の作製と薬物放出制御
3. 学会等名 第44回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤大知
2. 発表標題 医療材料開発のためのハイドロゲルの基礎および設計・評価のポイント
3. 学会等名 R & D支援センター セミナー (オンライン)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 医療材料・機器工学部門 伊藤研究室  
<https://www.cdbim.m.u-tokyo.ac.jp/itolab/index.html>  
東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 医療材料・機器工学部門 ホームページ  
<https://www.cdbim.m.u-tokyo.ac.jp/itolab/index.html>

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	吉江 建一  (Yoshie Kenichi)  (10543316)	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・特任研究員   (12601)	
研究分担者	大河内 仁志  (Okochi Hitoshi)  (30185235)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・細胞組織再生医学研究部長   (82610)	

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