

令和 3 年 6 月 26 日現在

機関番号：82731

研究種目：挑戦的研究(開拓)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H05378・20K20386

研究課題名(和文)免疫チェックポイント阻害剤のin situ増幅による膠芽腫のmRNA療法

研究課題名(英文)Pioneering glioblastoma therapy by in situ mRNA-based amplification of immune checkpoint inhibitors

研究代表者

片岡 一則(Kataoka, Kazunori)

公益財団法人川崎市産業振興財団(ナノ医療イノベーションセンター)・ナノ医療イノベーションセンター・センター長

研究者番号：00130245

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,000,000円

研究成果の概要(和文)：膠芽腫は生命予後の極めて悪い脳腫瘍であり、免疫チェックポイント阻害剤の有効性が示せていない。本研究では、伝令(m)RNAを用いて、腫瘍組織内で免疫チェックポイント阻害剤を持続的にその場産生させることで膠芽腫を駆逐する新たな治療戦略の構築に向けた基盤技術の開発に取り組んだ。具体的には、免疫チェックポイント阻害剤のうち抗PD-L1抗体の単鎖抗体をコードしたmRNAの構築と、そのキャリアとして高分子ミセルの構造と機能の最適化を進めた。最終的に、構築したmRNAを内包する高分子ミセルを用いて、脳組織や膠芽腫内で抗PD-L1抗体の単鎖抗体を発現させることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最も悪性度の高い脳腫瘍として知られる膠芽腫の平均余命は1年余りと絶望的に低く、免疫チェックポイント阻害剤などの抗体医薬はほとんど効果がない。この一つの理由として、膠芽腫内血管の内皮細胞が血液脳腫瘍関門を形成して物質輸送を著しく制限していることが挙げられる。本研究で実現を目指した治療法は、頭蓋内に注入したmRNAにより、持続的に免疫チェックポイント阻害剤を増幅産生させられるうえ、研究代表者らが別途開発してきた血液脳腫瘍関門を突破する機能を有する高分子ミセルの技術と組み合わせることで、静脈内投与の経路でも膠芽腫の治療を実現できる可能性を持つ意義の大きいものである。

研究成果の概要(英文)：Glioblastoma is a brain tumor with an extremely poor prognosis, and immune check inhibitors have not shown effectiveness against them. In this study, we tackled the development of fundamental technology for constructing a novel therapeutic strategy of eradicating glioblastoma by continuously producing immune checkpoint inhibitors in situ using messenger (m) RNA. We started with the design and construction of mRNA encoding the single chain Fv (scFv) of clinically used anti-PD-L1 antibody and the optimization of the structure and function of polymeric micelles as carriers of the mRNA. Finally, we succeeded in expressing the scFv of the anti-PD-L1 antibody in brain and glioblastoma tissues using the optimized polymeric micelles loaded with the constructed mRNA.

研究分野：薬物送達システム

キーワード：免疫チェックポイント阻害剤 mRNA 高分子ミセル 膠芽腫 がん免疫療法 ドラッグデリバリーシステム 血液脳腫瘍関門 抗体

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

免疫チェックポイントの PD-1/PD-L1 経路を標的とする抗 PD-1 抗体オプジーボによるがん免疫療法は、様々ながんに対して顕著な有効性が実証されており、高い注目を集めている。脳腫瘍の中でも極めて悪性度が高く、これまで有効な治療法が存在しなかった膠芽腫においても PD-L1 分子が過剰発現しているため、抗 PD-1/PD-L1 抗体を用いた免疫療法が期待されており、複数の臨床試験が進められている。しかし、オプジーボと免疫チェックポイント阻害剤イピリムマブ（抗 CTLA-4 抗体）の併用療法の第 Ⅲ 相試験では、膠芽腫患者に対して十分な有効性を示すことができず、膠芽腫内に抗体医薬を送り込む際の課題が改めて浮き彫りになった。膠芽腫内で抗体を機能させるためには、静脈内に投与した抗体が膠芽腫の血管壁に構築された血液脳腫瘍関門（BBTB）を突破し、さらに腫瘍深部まで到達しなければならない。これが実現できれば、膠芽腫内のあらゆる箇所まで抗体濃度を大幅に高めることができ、治療効果の改善が期待できる。しかし、これまで膠芽腫内に対して抗体医薬を送達する試みはほとんど成功していない^[1]。また、単純に抗体医薬の投与量を上げることで膠芽腫内の抗体医薬の濃度を高める戦略も考えられるが、正常組織への抗体医薬の分布量が増えることによる副作用や経済的コストが課題となり現実的ではない^[2]。従って、膠芽腫に対する免疫療法を実現させるためには、膠芽腫内で免疫チェックポイント阻害剤の濃度を格段に高めることのできる革新的技術の導入による治療戦略のパラダイムシフトが求められる。

2. 研究の目的

伝令 RNA (mRNA) は、細胞質内に導入することで任意のタンパク質を大量にかつ持続的に産生させることができるうえ、ゲノム DNA に変異を与える心配がなく安全性が高い。そのため、免疫チェックポイント阻害剤をコードする mRNA を膠芽腫内の細胞に送り込むことができれば、膠芽腫内で免疫チェックポイント阻害剤を大量にかつ持続的に産生することが可能になると考えられる。しかし、mRNA を医薬として利用するためには、mRNA が抱える複数の問題「速やかに酵素分解される点・細胞質内に侵入できない点・免疫原性を有する点・組織選択性がない点」をすべて克服する必要があり、困難を極める。一方で、研究代表者らは、ブロック共重合体の自己組織化によって形成する高分子ミセルに mRNA を内包することで、様々な細胞の細胞質内に mRNA を送達する技術を開発してきた^[3]。これまでに、mRNA を内包する高分子ミセルを実験動物の脳内に直接投与することで、脳実質内で目的のタンパク質を持続的に発現させることに成功している^[4]。また、高分子ミセルの表層に任意のリガンド分子を修飾することで、標的指向性を持たせることができる。研究代表者らは、リガンド分子として環状 RGD ペプチドを修飾することで、膠芽腫内に高分子ミセルを送り込むことに成功している^[5-7]。研究代表者らが開発してきた技術を応用すれば、膠芽腫への mRNA の送達や膠芽腫内での任意のタンパク質発現が可能になると考えられる。そこで、本研究では、高分子ミセルの技術によって mRNA を膠芽腫内に送り届け、in situ（膠芽腫内）で大量の免疫チェックポイント阻害剤を持続的に増幅産生させることで膠芽腫を徹底的に駆逐することができるがん免疫療法の実現を目指し、そのために必要な基盤技術を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究は、免疫チェックポイント阻害剤をコードする mRNA の構築と mRNA を送達する高分子ミセルの最適化を平行して進めた後、構築した mRNA を最適化した高分子ミセルに搭載し、その機能評価を in vitro および in vivo で行った。研究代表者の片岡がプロジェクトの統括を担当し、研究分担者の津本のグループが免疫チェックポイント阻害剤をコードする mRNA の構築、片岡のグループおよび研究分担者の Cabral のグループが mRNA を内包する高分子ミセルの構築と機能評価を分担した。具体的には、下記の (1) ~ (4) の研究課題を順に進めることで、膠芽腫内で免疫チェックポイント阻害剤を産生する基本技術の確立を目指した。

(1) 免疫チェックポイント阻害剤をコードする mRNA の構築

mRNA にコードする免疫チェックポイント阻害剤を設計した。標的とする免疫チェックポイントとしては、標的薬の開発が最も進んでいる PD1/PD-L1 経路に焦点を当てた。PD-1/PD-L1 経路の阻害に用いる抗体としては、mRNA にコードするためにアミノ酸配列が公知である必要があったため、ヒトの治療に用いられている抗体を候補にした。また、実験動物を用いた評価を容易にするために、ヒトとマウスの PD-1/PD-L1 に対して同程度の交差親和性を持つ抗体が適していたため、これらの条件を満たすものとして抗 PD-L1 抗体のアベルマブを使用することにした。しかし、アベルマブは分子量が 147 kDa と大きく、mRNA からの翻訳後に複雑な修飾を受ける必要があるうえ、Fc 領域を持つことにより脳組織の排出機構や免疫系への副次的効果が懸念される。そこで、これらを回避するためにアベルマブの抗原認識部位のみからなる単鎖抗体 (scFv) を用いることにした。scFv の熱安定性は示差走査熱量測定により、PD-L1 に対する親和性は表面プラ

ズモン共鳴法により評価した。また、アベルマブは PD-L1 分子の細胞外ドメインを標的とする抗体であるため、細胞質内で mRNA によって翻訳された scFv は細胞外に放出される必要がある。そこで、scFv に対して分泌シグナルとしてヒトインターロイキン 2 由来のペプチドを結合することで、scFv が細胞外分泌されるように工夫した^[8]。さらに、産生した scFv の定量や検出を容易にする目的で、蛍光タンパク質の GFP や FLAG タグを結合することにした。以上のように設計した抗体はそれぞれ PD-L1/s-scFv-GFP および PD-L1/s-scFv-FLAG と表記する。続いて、これらの抗体をコードする mRNA の鋳型となる pDNA を構築し、それらを鋳型に mRNA を調製した(図 1)。得られた mRNA の純度はバイオアナライザーで解析した。また、得られた mRNA による翻訳活性は、無細胞タンパク質合成系を用いて確認した。

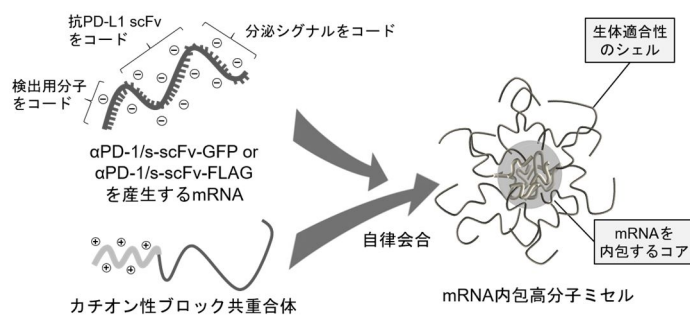


図 1 . mRNA および mRNA 内包高分子ミセルの設計

(2) mRNA を送達する高分子ミセルの最適化

mRNA を内包する高分子ミセルの材料として、ポリカチオン鎖の化学構造の異なるポリエチレングリコール(PEG) - ポリカチオンブロック共重合体を合成した。具体的には、PEG-poly(benzyl L-aspartate) を dimethylformamide (DMF) に溶解し、diethylene triamine (DET)、triethylenetetramine(TET)、tetraethylenepentamine(TEP)を反応させることで PEG-PAsp(DET)、PEG-PAsp(TET)、PEG-PAsp(TEP)を得た。これらのブロック共重合体のポリカチオン鎖は、それぞれアミノ基 2、3、4 個がエチレンを介して結合した構造を有し、mRNA と安定な複合体を形成する性質と細胞内のエンドソームから細胞質に mRNA を送り込む機能を有すると期待される^[9]。各ブロック共重合体の化学構造は、プロトン核磁気共鳴分光法 (¹H-NMR) とゲル濾過クロマトグラフィー (GPC) により分析した。続いて、得られたブロック共重合体を持つアミノ基の正電荷と mRNA が持つ負電荷の静電相互作用を駆動力に、mRNA を内包する高分子ミセルを調製した(図 1)。具体的には、各ブロック共重合体とモデルタンパク質としてルシフェラーゼをコードした mRNA をそれぞれ 10 mM HEPES に溶解し、ブロック共重合体のアミノ基の数と mRNA のホスホジエステル結合の数の比が 3 になるように両者を混合して、高分子ミセルを得た。得られた高分子ミセルの粒径は動的分散法 (DLS) と透過型電子顕微鏡 (TEM) により評価した。さらに、脳内で効果的にタンパク質を発現させることのできる mRNA 内包高分子ミセルを選別するために、実験マウスに対して、(2) で調製した mRNA 内包高分子ミセル (400 μg/ml) を 10 μl だけ髄腔内投与もしくは頭蓋内投与で注入し、24 時間後に脳を回収した。そして、脳を粉碎することで粉碎液を得て、それに対してルシフェリンを加えたうえで IVIS イメージングシステムにより発光強度を定量した。

(3) 免疫チェックポイント阻害剤をコードする mRNA を内包する高分子ミセルの機能評価

(2) で最適化した高分子ミセルに対して(1)で構築した免疫チェックポイント阻害剤をコードする mRNA を搭載し、(2)と同様の方法で構造を評価した。このとき、ミセル化に使用する mRNA の濃度を変化させ、ミセル化に最適な濃度を決定した。次に、培養細胞を用いて、得られた高分子ミセルによる免疫チェックポイント阻害剤の産生を評価した。具体的には、 5×10^4 細胞のラット神経膠腫細胞 (C6)、マウス神経膠腫細胞 (GL261)、ヒト肝臓がん由来細胞 (Huh-7) に対して mRNA 内包高分子ミセル (6 μg/ml) を 24 時間作用させ、PBS で 3 回洗浄した後に Hoexhst33258 で細胞核を染色したうえで、共焦点レーザー顕微鏡で PD-L1/s-scFv-GFP 由来の GFP の蛍光を観察した。また、(2)と同様の手順でマウスの脳内に mRNA 内包高分子ミセルを投与し、脳内の PD-L1/s-scFv-GFP 由来の GFP の蛍光を観察した。

4. 研究成果

(1) 免疫チェックポイント阻害剤をコードする mRNA の構築

抗 PD-L1 抗体アベルマブのアミノ酸配列に基づいて scFv を構築し、それが高い熱安定性と PD-L1 分子に対する高い親和性を兼ね備えていることを確認した。この scFv に対して分泌シグナルと検出用分子を結合した PD-L1/s-scFv-GFP および PD-L1/s-scFv-FLAG をコードする mRNA をプラスミド DNA から調製し、目的の mRNA を高純度で得た。また、得られた mRNA は、無細胞タンパク質合成系で目的のタンパク質を産生する能力を持つことを確認した (PD-L1/s-scFv-FLAG の結果: 図 2)。免疫チェックポイント阻害剤を産生する mRNA の構築が完了した。

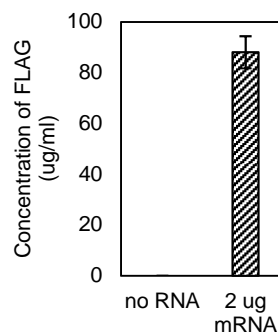


図 2 . 構築した mRNA による PD-L1/s-scFv-FLAG の発現

(2) mRNA を送達する高分子ミセルの最適化

mRNA を内包する高分子ミセルの材料として合成した PEG-PAsp(DET)、PEG-PAsp(TET)、PEG-PAsp(TEP)は、PEG 鎖の分子量が 4.3×10^4 (重合度: 980) であったのに対し、 $^1\text{H-NMR}$ から PAsp(DET)鎖、PAsp(TET)鎖、PAsp(TEP)鎖の重合度はそれぞれ 63, 57, 60 と計算された。また GPC の結果から、これらのブロック共重合体は単峰性の分子量分布を有することが確認された。

次に、各ブロック共重合体と mRNA を混合することで調製した mRNA 内包高分子ミセルの粒径分布を DLS で評価したところ、いずれも単分散性の粒径分布を示し、54~64 nm の平均粒径を有していることが示された。また、TEM による形態観察により、いずれの高分子ミセルも球状の形態を有することが確認された。

続いて、構築した mRNA 内包ミセルの脳内におけるタンパク質発現活性を調べるために、実験マウスに対して mRNA 内包高分子ミセルを髄腔内投与したところ、頭蓋内以外の組織にもルシフェラーゼの発光が確認されたが、頭蓋内投与した場合には、ルシフェラーゼの発光は頭蓋内に限られ、脳選択的なタンパク質発現を実現できることが明らかになった。また、頭蓋内投与では、いずれの mRNA 内包高分子ミセルも mRNA 単独と比べて脳におけるルシフェラーゼ発現効率が高かったが、特に PEG-PAsp(TET) から調製した高分子ミセルはその効率が最も高かった (図 3)。以上の結果より、本研究では PEG-PAsp(TET) から得られる高分子ミセルを mRNA 送達に用いることとした。

(3) 免疫チェックポイント阻害剤をコードする mRNA を内包する高分子ミセルの機能評価

脳内で mRNA 導入性能が優れていた PEG-PAsp(TET) から形成する高分子ミセルに対して PD-L1/s-scFv-GFP または PD-L1/s-scFv-FLAG をコードする mRNA を搭載したところ、その粒径は 110~130 nm と 75~80 nm であり、いずれも単分散性であった (図 4)。また、PD-L1/s-scFv-GFP をコードする mRNA を搭載した高分子ミセル

を C6 細胞、GL261 細胞、Huh-7 細胞に作用させたところ、細胞内に PD-L1/s-scFv-GFP 由来の蛍光が観察され、これは mRNA 単独を作用させた場合より顕著に大きかった。さらに、この高分子ミセルをマウスに対して頭蓋内投与したところ、脳組織に GFP による蛍光が観察されたことから、脳内で PD-L1/s-scFv-GFP を産生させられることが確認された (図 5)。GL261 細胞による同所膠芽腫モデルの腫瘍内でも同様に PD-L1/s-scFv-GFP の産生を示唆する結果を得ている。以上の結果より、PD-L1/s-scFv-GFP をコードする mRNA を PEG-PAsp(TET) から形成する高分子ミセルに搭載することで、頭蓋内で免疫チェックポイント阻害剤を産生できることが示された。

[結論と展望]

高分子ミセルをキャリアとして免疫チェックポイント阻害剤の scFv をコードする mRNA を頭蓋内で発現させる基盤技術の開発に成功した。本研究で得られた技術は、研究代表者が開発してきた脳腫瘍標的性リガンド分子搭載高分子ミセルの技術と組み合わせることで^[5-7]、経静脈投与での適用も可能になると考えられ、膠芽腫の強力な治療法の創成に繋がると期待される。

[参考文献]

- [1] *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 14: 695 (2017), [2] *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 16: 563 (2019), [3] *Biomed. Mater. Res. A* 107: 978 (2019), [4] *PLoS ONE* 8: e56220 (2013), [5] *ACS Nano* 7: 8583 (2013), [6] *Nat. Commun.* 7: 13616 (2016), [7] *J. Control. Release* 258: 56 (2017), [8] *Curr. Alzheimer Res.* 14: 295 (2017), [9] *J. Am. Chem. Soc.* 133: 15524 (2011)

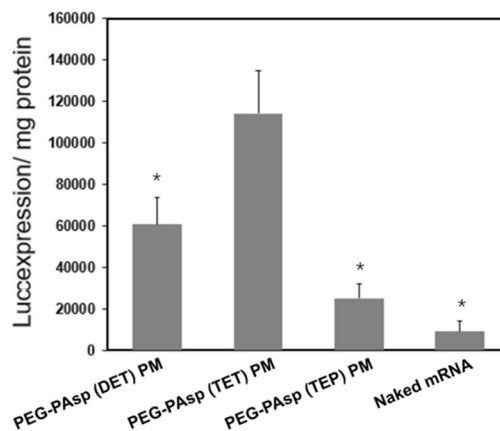


図 3 . 異なる組成の mRNA 内包高分子ミセルによる脳内タンパク質産生量の比較

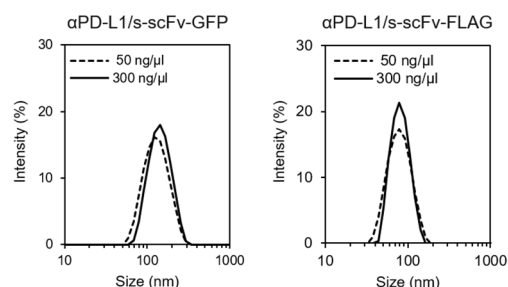


図 4 . mRNA 内包高分子ミセルの粒径分布

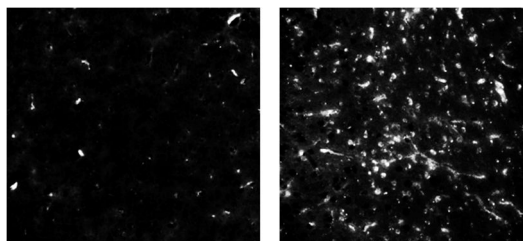


図 5 . 脳組織の GFP 蛍光分布 (左: Control、右: PD-L1/s-scFv-GFP をコードする mRNA を内包する高分子ミセル)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kim Hyun Jin, Ogura Satomi, Otabe Takahiro, Kamegawa Rimpei, Sato Moritoshi, Kataoka Kazunori, Miyata Kanjiro	4. 巻 5
2. 論文標題 Fine-Tuning of Hydrophobicity in Amphiphilic Polyaspartamide Derivatives for Rapid and Transient Expression of Messenger RNA Directed Toward Genome Engineering in Brain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Central Science	6. 最初と最後の頁 1866 ~ 1875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscentsci.9b00843	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 Mi Peng, Cabral Horacio, Kataoka Kazunori	4. 巻 32
2. 論文標題 Ligand Installed Nanocarriers toward Precision Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Materials	6. 最初と最後の頁 1902604 ~ 1902604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adma.201902604	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 Crowley Samuel T., Fukushima Yuta, Uchida Satoshi, Kataoka Kazunori, Itaka Keiji	4. 巻 17
2. 論文標題 Enhancement of Motor Function Recovery after Spinal Cord Injury in Mice by Delivery of Brain-Derived Neurotrophic Factor mRNA	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 465 ~ 476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtn.2019.06.016	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 Dirisala Anjaneyulu, Uchida Satoshi, Tockary Theofilus A., Yoshinaga Naoto, Li Junjie, Osawa Shigehito, Gorantla Lahari, Fukushima Shigeto, Osada Kensuke, Kataoka Kazunori	4. 巻 27
2. 論文標題 Precise tuning of disulphide crosslinking in mRNA polyplex micelles for optimising extracellular and intracellular nuclease tolerability	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Drug Targeting	6. 最初と最後の頁 670 ~ 680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/1061186X.2018.1550646	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 Suzuki Kazumi, Miura Yutaka, Mochida Yuki, Miyazaki Takuya, Toh Kazuko, Anraku Yasutaka, Melo Vinicio, Liu Xueying, Ishii Takehiko, Nagano Osamu, Saya Hideyuki, Cabral Horacio, Kataoka Kazunori	4. 巻 301
2. 論文標題 Glucose transporter 1-mediated vascular translocation of nanomedicines enhances accumulation and efficacy in solid tumors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 28 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2019.02.021	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 Lin Chin-Yu, Crowley Samuel Thomas, Uchida Satoshi, Komaki Yuji, Kataoka Kazunori, Itaka Keiji	4. 巻 16
2. 論文標題 Treatment of Intervertebral Disk Disease by the Administration of mRNA Encoding a Cartilage-Anabolic Transcription Factor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 162 ~ 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtn.2019.02.012	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 Uchida Satoshi, Kataoka Kazunori	4. 巻 107
2. 論文標題 Design concepts of polyplex micelles for in vivo therapeutic delivery of plasmid DNA and messenger RNA	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part A	6. 最初と最後の頁 978 ~ 990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.a.36614	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 Yoshinaga Naoto, Uchida Satoshi, Naito Mitsuru, Osada Kensuke, Cabral Horacio, Kataoka Kazunori	4. 巻 197
2. 論文標題 Induced packaging of mRNA into polyplex micelles by regulated hybridization with a small number of cholesterol RNA oligonucleotides directed enhanced in vivo transfection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 255 ~ 267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2019.01.023	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 Yi Yu, Kim Hyun Jin, Zheng Meng, Mi Peng, Naito Mitsuru, Kim Beob Soo, Min Hyun Su, Hayashi Kotaro, Perche Federico, Toh Kazuko, Liu Xueying, Mochida Yuki, Kinoh Hiroaki, Cabral Horacio, Miyata Kanjiro, Kataoka Kazunori	4. 巻 295
2. 論文標題 Glucose-linked sub-50-nm unimer polyion complex-assembled gold nanoparticles for targeted siRNA delivery to glucose transporter 1-overexpressing breast cancer stem-like cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 268 ~ 277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2019.01.006	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 Cabral Horacio, Miyata Kanjiro, Osada Kensuke, Kataoka Kazunori	4. 巻 118
2. 論文標題 Block Copolymer Micelles in Nanomedicine Applications	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Reviews	6. 最初と最後の頁 6844 ~ 6892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemrev.8b00199	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100件 (うち招待講演 63件 / うち国際学会 45件)

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に！ナノテクノロジーで創る体内病院～あらゆる微小空間で生体機能をコントロールするナノマシンの創製～
3. 学会等名 高分子学会 高分子説100年記念シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 位高啓史、リンチンユ、内田智士、小牧裕司、松本征仁、片岡一則
2. 発表標題 mRNA医薬による治療用転写因子の生体内送達と組織再生治療
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に！ナノテクノロジーで創る体内病院～あらゆる微小空間で生体機能をコントロールするナノマシンの創製～
3. 学会等名 2020乳化セミナー 乳化・分散・ナノ化に関する技術講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for treating cancer and brain disorders
3. 学会等名 International Symposium on Biomedical Materials for Drug/Gene Delivery “ In honor of the 80th Birthday of Prof. Jindrich Kopecek ” (ISBM2020) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for smart diagnosis and targeted therapy of intractable diseases
3. 学会等名 LINK-J/UCSD Life Science Symposium 2019 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に：ナノテクノロジーで創る体内病院～あらゆる微小空間で生体機能をコントロールするナノマシンの創製～
3. 学会等名 第442回国際治療談話会 例会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for treating cancer and brain disorders
3. 学会等名 第3回ナノマシン研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に：ナノテクノロジーで創る体内病院～あらゆる微小空間で生体機能をコントロールするナノマシンの創製～
3. 学会等名 第1002回桐華倶楽部（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡一則、安楽泰孝、大津昌弘
2. 発表標題 夢をカタチに～BBBを突破するナノマシンの開発と社会実装
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Yoshida, M. Masai, S. Uchida, S. Akinaga, K. Kataoka, K. Itaka
2. 発表標題 In vivo delivery of mRNA therapeutics by unique polyplex nanomicelles
3. 学会等名 7th International mRNA Health Conference（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に：ナノテクノロジーで創る体内病院～あらゆる微小空間で生体機能をコントロールするナノマシンの創製～
3. 学会等名 2019年度親和会総会講演（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に：ナノテクノロジーで創る体内病院～あらゆる微小空間で生体機能をコントロールするナノマシンの創製～
3. 学会等名 川崎市立川崎総合科学高等学校科学科 文化講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に：ナノテクノロジーで創る体内病院～Nanotechnology Enabling “ In-Body Hospitals ”～
3. 学会等名 千葉大学大学院リーディングプログラム「高い教養を涵養する特論」講義（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Multivalent polymer micelles as nanosystems for treating cancer and brain disorders
3. 学会等名 5th International Symposium on Multivalency: Multivalency in Chemistry and Biology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎拓也、内田智士、長門石暁、津本浩平、福島重人、片岡一則、H. Cabral
2. 発表標題 メッセンジャーRNA の生体応用に向けた柔軟性ポリカチオンを用いたポリオンコンプレックス型ミセルの構築
3. 学会等名 第68回高分子討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for treating cancer and brain disorders
3. 学会等名 Liposome Research Days 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for treating cancer and brain disorders
3. 学会等名 19th National Symposium POLYMERS 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に：ナノテクノロジーで創る体内病院～あらゆる微小空間で生体機能をコントロールするナノマシンの創製～
3. 学会等名 第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎拓也、内田智士、片岡一則、H. Cabral
2. 発表標題 mRNAの生体応用に向けた柔軟な生分解性ポリカチオンの開発
3. 学会等名 遺伝子・デリバリー研究会第19回夏季セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Poly(ethylene glycol)-polypeptide block copolymers for delivering nucleic acid-therapeutics into brain
3. 学会等名 The 2019 American Chemical Society (ACS) Fall National Meeting & Exposition (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for smart targeted therapy of cancer
3. 学会等名 The 2019 American Chemical Society (ACS) Fall National Meeting & Exposition (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for treating cancer and brain disorders
3. 学会等名 The 4th International Symposium for Chinese American Society of Nanomedicine and Nanobiotechnology (CASNN) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に：ナノテクノロジーで創る体内病院～あらゆる微小空間で生体機能をコントロールするナノマシンの創製～
3. 学会等名 2019年プラチナ未来人財育成塾@二子玉川（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for treating cancer and brain disorders
3. 学会等名 The 2019 Controlled Release Society Annual Meeting & Exposition（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for smart diagnosis and targeted therapy of intractable diseases
3. 学会等名 Symposium on Innovative Polymers for the Nanomedicine of the 21st Century（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 位高啓史、リンチンユ、サムエルクローリー、内田智士、小牧裕司、片岡一則
2. 発表標題 mRNA medicine encoding a cartilage-anabolic transcription factor for treatment of intervertebral disc disease
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第5回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for smart diagnosis and targeted therapy of intractable diseases
3. 学会等名 47th IUPAC World Chemistry Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福島雄大、内田智士、片岡一則、位高啓史
2. 発表標題 mRNA医薬の脳神経保護薬への展開：BDNF mRNAのナノミセルによる脳室内投与
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎拓也、内田智士、片岡一則、H. Cabral
2. 発表標題 最適化したアミノ酸側鎖を有するポリエーテル骨格生分解性ポリカチオンを用いたmRNA内包高分子ミセルの安定化
3. 学会等名 第25回次世代医工学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. -J. Kim, S. Ogura, K. Kataoka, K. Miyata
2. 発表標題 Cationic amphiphilic polymer development for Cas9 mRNA and its application
3. 学会等名 Nano Korea 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for treating cancer and brain disorders
3. 学会等名 International Symposium of Taiwan Society of Blood Biomaterials (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for therapy of cancer and brain diseases
3. 学会等名 Materials Beyond VI (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. -J. Kim, K. Kataoka, K. Miyata
2. 発表標題 Cationic polymer synthesis based on optimization of hydrophobicity for mRNA delivery
3. 学会等名 第68回高分子年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Uchida, N. Yoshinaga, H. Cabral, K. Kataoka
2. 発表標題 Hybridization of mRNA with a small number of short cholesteryl RNA oligonucleotides for tight mRNA packaging to polyplex micelles
3. 学会等名 19th Symposium for gene design and delivery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Miyazaki, S. Uchida, S. Nagatoishi, K. Tsumoto, S. Fukushima, K. Kataoka, H. Cabral
2. 発表標題 Development of flexible block cationomers for stable complexation with mRNA in polyion complex micelles directed to in vivo application
3. 学会等名 19th Symposium for gene design and delivery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for smart diagnosis and targeted therapy of intractable diseases
3. 学会等名 2019 Annual Meeting of International Society for Extracellular Vesicles (ISEV 2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular smart (Triple-S) nanosystems for targeted therapy of intractable diseases
3. 学会等名 2019 Annual Meeting & Exposition, Society for Biomaterials (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に：ナノテクノロジーで創る体内病院～あらゆる微小空間で生体機能をコントロールするナノマシンの創製～
3. 学会等名 CPhI Japan 2019 国際医薬品開発展 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for smart diagnosis and targeted therapy of intractable diseases
3. 学会等名 6th International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. -J. Kim, M. Sato, K. Kataoka, K. Miyata
2. 発表標題 Adjustment of hydrophobicity in amphiphilic polymers for highly efficient messenger RNA delivery
3. 学会等名 6th International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Supramolecular polymeric micelle for treating cancer and brain diseases
3. 学会等名 Mini-Symposium on “Nanomedicine for Treating Cancer and Brain Diseases” (CNRS UMR 7325) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for smart diagnosis and targeted therapy of intractable diseases
3. 学会等名 12th Annual Symposium on Nanobiotechnology From basic science to clinical relevance: nano-theranostics, nanocarrier delivery and nanosafety (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 高分子テクノロジーで創る日本発の革新的DDS
3. 学会等名 第4回日本医療研究開発機構レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム 日本発の革新的医薬品の創出～求められるレギュラトリーサイエンスとは～（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に：ナノテクノロジーで創る体内病院～ドラッグデリバリー・システムの先鋭化とそのインパクト～
3. 学会等名 第4回橋渡し研究戦略的推進プログラムシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に：ナノテクノロジーで創る体内病院～身体におけるシンギュラリティ～
3. 学会等名 慶應義塾大学ジュニアドクター育成塾（KEIO WIZARD）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に：ナノテクノロジーで創る体内病院～身体におけるシンギュラリティ～
3. 学会等名 TISソリューションリンク講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 茶谷洋行、林光太郎、内藤瑞、H. -J. Kim、福島重人、片岡一則、宮田完二郎
2. 発表標題 核酸医薬とカチオン性ブロック共重合体の精密設計に基づくナノ構造体の形成挙動制御
3. 学会等名 第28回インテリジェント材料・システムシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に：ナノテクノロジーで創る体内病院 ～スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点 (COINS)～
3. 学会等名 2019年度先端創薬科学講座セミナー（公益財団法人薬学振興会）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Y. -L. Su, S. Quader, K. Kataoka
2. 発表標題 In vitro blood-brain barrier spherical platform of glioblastoma
3. 学会等名 5th COINS Symposium Shaping a dream! In-body hospitals -Future health care created by Kawasaki ventures-（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for smart diagnosis and targeted therapy of intractable diseases
3. 学会等名 The 6th Thailand International Nanotechnology Conference (NanoThailand2018)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 J. Martin, T. Khan, M. Panagi, T. Stylianopoulos, K. Kataoka, H. Cabral
2. 発表標題 Engineering tumor microenvironment toward enhanced drug delivery
3. 学会等名 The 6th Thailand International Nanotechnology Conference (NanoThailand2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 N. Nakamura, Y. Anraku, S. Fukushima, K. Toh, H. Cabral, K. Kataoka
2. 発表標題 Analysis of the interaction between target membrane proteins and ligand molecules on polymeric micelles
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 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for smart diagnosis and targeted therapy of intractable diseases
3. 学会等名 The 12th SPSJ International Polymer Conference (IPC2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に！ナノテクノロジーで創る体内病院～あらゆる微小空間で生体機能をコントロールするナノマシンの創製～
3. 学会等名 Scramble Crossing Forum (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for smart diagnosis and targeted therapy of intractable diseases
3. 学会等名 China Medical University Special Lecture (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 N. Nakamura, Y. Anraku, S. Fukushima, K. Toh, H. Cabral, K. Kataoka
2. 発表標題 Interaction between target membrane proteins and ligand-decorated polymeric micelles penetrating blood-brain barrier
3. 学会等名 2018 MRS fall meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 桑原宏哉、安楽泰孝、福里優、石井武彦、新田佳子、松本有、藤加珠子、宮田完二郎、内田智士、仁科一隆、長田健介、位高啓史、水澤英洋、片岡一則、横田隆徳
2. 発表標題 血液脳関門を効率的に通過する脳へのドラッグデリバリーシステムの開発
3. 学会等名 第36回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内田智士、吉永直人、長田健介、位高啓史、H. Cabral、片岡一則
2. 発表標題 コレステロール修飾相補鎖RNAを用いたmRNA搭載高分子ミセル安定化
3. 学会等名 第40回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内藤瑞、吉永直人、石井武彦、松元亮、宮原裕二、宮田完二郎、片岡一則
2. 発表標題 Fabrication of intracellular ATP-responsive polyion complex micelles for smart nucleotide therapeutics delivery
3. 学会等名 第40回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に：ナノテクノロジーで創る体内病院～身体におけるシンギュラリティ～
3. 学会等名 TM研究会2018年度第7回研究交流会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for smart diagnosis and targeted therapy of intractable diseases
3. 学会等名 13th France-Japan DDS Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 難治がんのイメージングと標的治療に向けた自己組織型超分子ナノマシンの開発
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 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for smart diagnosis and targeted therapy of intractable diseases
3. 学会等名 2018 KSBB (Korean Society for Biotechnology and Bioengineering) International Academia-Industry Joint Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 がん核酸医薬を送達するナノメディシンの開発
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Quader, X. Liu, H. Kinoh, K. Kataoka
2. 発表標題 Nanomedicine to target glioblastoma
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 ～化学が先導する未来医療への挑戦～夢を形に：ナノテクノロジーで創る体内病院
3. 学会等名 日本化学会関東支部講演会「化学が先導するライフ・イノベーション ～医療・創薬研究の最前線～」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for smart diagnosis and targeted therapy of intractable diseases
3. 学会等名 5th Symposium on Innovative Polymers for Controlled Delivery (SIPCD2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村乃理子、安楽泰孝、福島重人、藤加珠子、H. Cabral、片岡一則
2. 発表標題 血液脳関門突破を指向したグルコース修飾高分子ミセルの標的認識能の解析
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 大澤重仁、長田健介、A. Dirisala、大塚英典、片岡一則
2. 発表標題 温度応答性ポリオキサゾリン鎖からなる疎水性層を有する核酸内包高分子ミセル～疎水性層による核酸分解耐性の向上
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 宮田完二郎、H. -S. Min、Y. Yi、内藤瑞、H. -J. Kim、片岡一則
2. 発表標題 リガンド搭載高分子ミセルの構築と核酸医薬デリバリーへの展開
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 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for smart diagnosis and targeted therapy of intractable diseases
3. 学会等名 NIM Conference “The Future of Nanoscience” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self assembled supramolecular polymeric nanosystems for smart diagnosis and targeted therapy of intractable diseases
3. 学会等名 11th European and Global Summit for Clinical Nanomedicine, Targeted Delivery and Precision Medicine The Building Blocks to Personalized Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Block copolymer micelles for crossing blood-brain barrier (BBB)
3. 学会等名 Lecture at the Awarding Ceremony of Honorary Doctorate (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に：ナノテクノロジーで創る体内病院～ドラッグデリバリー・システムの先鋭化とそのインパクト～
3. 学会等名 第22回薬物動態談話会セミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 N. Yoshinaga, M. Naito, S. Uchida, H. Cabral, K. Osada, K. Kataoka
2. 発表標題 Design of polyplex micelles with phenylboronate ester cross-linking in the core exerting promoted gene transfection through responsivity to intracellular pH and ATP concentration
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 K. Kataoka
2. 発表標題 Glucose-conjugated polymeric micelles for crossing blood-brain barrier (BBB)
3. 学会等名 Gordon Research Conference on "Drug Carriers in Medicine and Biology" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に：ナノテクノロジーで創る体内病院～あらゆる微小空間で生体機能をコントロールするナノマシンの創製～
3. 学会等名 2018年プラチナ未来人材育成塾@二子玉川 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大澤重仁、長田健介、A. Dirisala、大塚英典、片岡一則
2. 発表標題 温度応答性ポリオキサゾリン鎖からなる疎水性保護層を有する核酸内包高分子ミセル
3. 学会等名 第28回バイオ・高分子シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Noriko Nakamura, Y. Anraku, S. Fukushima, K. Toh, H. Cabral, K. Kataoka
2. 発表標題 Interaction analysis of ligand molecules on the polymeric micelle penetrating blood-brain barrier
3. 学会等名 Biomaterials International 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for smart diagnosis and targeted therapy of intractable diseases
3. 学会等名 Biomaterials International 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 喜納宏昭, S. Quader、持田祐希、片岡一則
2. 発表標題 薬剤耐性および再発/転移する難治癌に対して著効するナノDDS製剤の開発
3. 学会等名 第27回日本がん転移学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 自己組織型超分子ナノシステムによる難病のスマート診断と標的治療
3. 学会等名 新製剤技術とエンジニアリングを考える会 第16回技術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮田完二郎、H. -S. Min、H. -J. Kim、内藤瑞、松村保広、片岡一則
2. 発表標題 抗体リガンド搭載高分子ミセルの構築とがんへの核酸医薬デリバリー
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第4回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for smart diagnosis and targeting therapy of intractable diseases
3. 学会等名 World Polymer Congress (Macro 2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉永直人、内田智士、長田健介、位高啓史、H. Cabral、片岡一則
2. 発表標題 少数のコレステロール修飾RNAオリゴマーにより誘起されるmRNA内包高分子ミセルの構造安定化およびマウス肺局所投与への応用
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 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に：ナノテクノロジーで創る体内病院
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for smart diagnosis and targeted therapy of intractable diseases
3. 学会等名 International biomaterials forum on the progress and priority of contemporary biomaterials (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Self-assembled supramolecular nanosystems for smart diagnosis and targeting therapy of intractable diseases
3. 学会等名 The Opening and the First CBMS Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に：ナノテクノロジーで創る体内病院 ～あらゆる微小空間で生体機能をコントロールするナノマシンの創製～
3. 学会等名 第119回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に：ナノテクノロジーで創る体内病院
3. 学会等名 日本分子イメージング学会 第13回学会総会・学術集会 / JSMI 2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Kataoka
2. 発表標題 Smart diagnosis and targeting therapy by self-assembled supramolecular nanosystems
3. 学会等名 The first Bordeaux Polymer Conference (BPC 2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村乃理子、安楽泰孝、福島重人、藤加珠子、H. Cabral、片岡一則
2. 発表標題 血液脳関門突破を指向したDDSキャリアに装着したリガンド分子の標的認識能評価
3. 学会等名 第67回高分子学会年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉永直人、内田智士、H. Cabral、長田健介、片岡一則
2. 発表標題 コレステロール基修飾短鎖RNAオリゴマーを用いたmRNA内包高分子ミセルの安定化
3. 学会等名 第67回高分子学会年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安楽泰孝、桑原宏哉、横田隆徳、片岡一則
2. 発表標題 グルコース濃度に応答して血中から脳内に薬剤を届ける高分子ミセルの開発
3. 学会等名 第67回高分子学会年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 H. -J. Kim, H. -S. Min, K. Katsushima, Y. Kondo, K. Miyata, K. Kataoka
2. 発表標題 Development of thiol-crosslinked micelle for systemic delivery of antisense oligonucleotide to treat brain diseases
3. 学会等名 第67回高分子学会年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Quader, K. Kataoka
2. 発表標題 Tuning the drug release kinetics of pH-responsive polymer micelle to achieve better therapy outcome in glioblastoma model
3. 学会等名 第67回高分子学会年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀真緒、吉永直人、内田智士、H. Cabral、片岡一則
2. 発表標題 Guanidino基修飾によるmRNA搭載ポリオンコンプレックスの機能向上
3. 学会等名 第67回高分子学会年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Uchida, K. Itaka, K. Kataoka
2. 発表標題 Incorporation of immunostimulatory property to messenger RNA molecule by hybridizing RNA to poly a sequence for effective vaccination
3. 学会等名 21st annual meeting ASGCT (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡一則
2. 発表標題 夢を形に！ナノテクノロジーで創る体内病院～あらゆる微小空間で生体機能をコントロールするナノマシンの創製～
3. 学会等名 関西化学工業協会第71回定時総会記念講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 H. Kuwahara, Y. Anraku, K. Kataoka, T. Yokota
2. 発表標題 Glycemic control boosts glucosylated nanocarrier crossing the BBB into the brain
3. 学会等名 American Academy of Neurology 70th Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計8件

産業財産権の名称 血中におけるRNAの安定性の改善剤および投与方法	発明者 大澤重仁、林光太郎、内田智士、長田健介、片岡一則	権利者 川崎市産業振興財団
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-520319	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 血中で安定なmRNA内包ミセル	発明者 大澤重仁、長田健介、片岡一則	権利者 川崎市産業振興財団
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-520320	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 mRNA送達用キャリアおよびこれを含む組成物	発明者 内田智士、ディリサラ アンジャンェユル、片岡一則	権利者 川崎市産業振興財団
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/032943	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 体内における薬物動態を制御する組成物	発明者 片岡一則、内田智士、大澤重仁、林光太郎、藤加珠子、等	権利者 川崎市産業振興財団
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/009919	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 核酸送達用ポリマー化合物	発明者 カブラル オラシオ、内田智士、宮崎拓也	権利者 東京大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/003617	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 mRNA送達用キャリアおよびこれを含む組成物	発明者 片岡一則、ディリサラ アンジャネユル、内田智士	権利者 川崎市産業振興財団
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-156804	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 血中で安定なmRNA内包ミセル	発明者 大澤重仁、長田健介、片岡一則	権利者 川崎市産業振興財団
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/020096	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 脳への薬剤送達用のキャリアおよびこれを含んでなる組成物	発明者 片岡一則、安楽泰孝、中村乃理子	権利者 川崎市産業振興財団
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/018073	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

〔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
研究分担者	Cabral Horacio (Cabral Horacio) (10533911)	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・准教授 (12601)	
研究分担者	津本 浩平 (Tsumoto Kouhei) (90271866)	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授 (12601)	

	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
研究協力者	近藤 豊 (Kondo Yutaka) (00419897)	名古屋大学・医学系研究科・教授 (13901)	
研究協力者	ワン ジョン (Wang Zheng)	公益財団法人川崎市産業振興財団(ナノ医療イノベーションセンター)・ナノ医療イノベーションセンター・研究員 (82731)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	持田 祐希 (Mochida Yuki) (60739134)	公益財団法人川崎市産業振興財団（ナノ医療イノベーションセンター）・ナノ医療イノベーションセンター・主任研究員 (82731)	
研究協力者	内田 智士 (Uchida Satoshi) (20710726)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授 (24303)	
研究協力者	ディリサラ アンジャネユル (Dirisala Anjaneyulu) (70794353)	公益財団法人川崎市産業振興財団（ナノ医療イノベーションセンター）・ナノ医療イノベーションセンター・研究員 (82731)	
研究協力者	劉 学瑩 (Liu Xueying) (30777470)	公益財団法人川崎市産業振興財団（ナノ医療イノベーションセンター）・ナノ医療イノベーションセンター・研究員 (82731)	

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