

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：24403

研究種目：挑戦的研究(開拓)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H05553・20K20463

研究課題名(和文)細胞治療を指向した機能性エクソソーム分泌細胞内包ゲルの開発

研究課題名(英文)Development of a gel encapsulating cells capable of secreting functional exosomes for cell therapy

研究代表者

中瀬 生彦(Nakase, Ikuhiko)

大阪府立大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40432322

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):本研究課題では、新たに細胞治療に貢献できる技術として機能性エクソソームを分泌可能な細胞内包ゲルシステムの確立を目的とする。アガロースゲルを用いて、分泌エクソソームは通過するが、その母細胞は通過できない細胞封入体を作製し、ゲル内包細胞の比較的高い細胞生存率、及び、細胞内包ゲルからの性状を維持したエクソソーム分泌と、分泌後に周辺のがん細胞にエクソソームが効果的に取り込まれることを示した。さらに抗体を利用した、がん細胞を標的可能なリガンド等をゲル内で分泌エクソソームに結合できる技術構築にも成功し、狙った疾患関連細胞に分泌エクソソームを標的化できる新しい細胞治療技術として基盤技術構築に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞分泌エクソソーム(直径が約30-200 nm)は、薬物送達における高い優位性(免疫制御、細胞機能制御分子の天然・人工内包、膜タンパク質の構築、血液脳関門の通過等)を有する次世代型の薬物送達キャリアーとして世界的に注目されている。本研究課題では細胞治療を指向し、疾患制御に有用な機能性エクソソームを分泌する細胞内包ゲルシステムの確立を目的とした。母細胞をゲルに内包し、エクソソームのみが分泌される“Box”システムの構築を目指し、エクソソーム分泌細胞封入ゲル創製の最適化を行い、さらにオンデマンドにがん等の細胞標的能を有したエクソソームを分泌可能な医療貢献性の高い基盤技術構築に成功した。

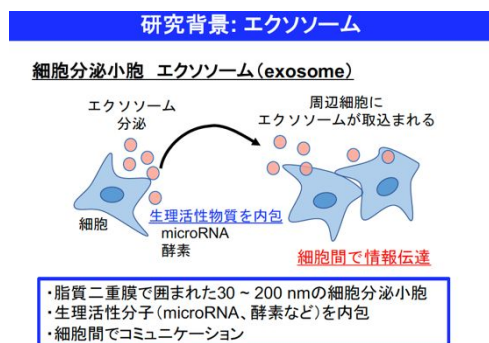
研究成果の概要(英文):The purpose of this research project is to establish an intracellular encapsulation gel system capable of secreting functional exosomes as a new technique that can contribute to cell therapy. Using agarose gel, secretory exosomes pass through, but the mother cells do not pass through to create cell inclusions, and the relatively high cell viability of the gel-encapsulating cells and the exosome secretion that maintains the properties from the cell-encapsulating gel. It was shown that exosomes are effectively taken up by surrounding cancer cells after secretion. Furthermore, we have succeeded in constructing a technology that can bind to secretory exosomes in gels using antibodies that can target cancer cells. The construction of our basic technology is considered to be as a new cell therapy technology that can target secretory exosomes to targeted disease-related cells.

研究分野：薬学、エクソソーム化学、細胞治療

キーワード：エクソソーム 細胞治療 薬物送達 細胞封入 細胞標的

1. 研究開始当初の背景

細胞分泌小胞のエクソソームが、細胞間コミュニケーション、及び、薬物送達分野で高く注目されている^{1,2)}。エクソソームは、生体を構成する殆ど全ての細胞から分泌される細胞膜小胞(直径が約30~200 nm)であり、体液に大量に含まれている。エクソソーム内部には、microRNA



機能性エクソソームを用いた細胞治療に利用可能

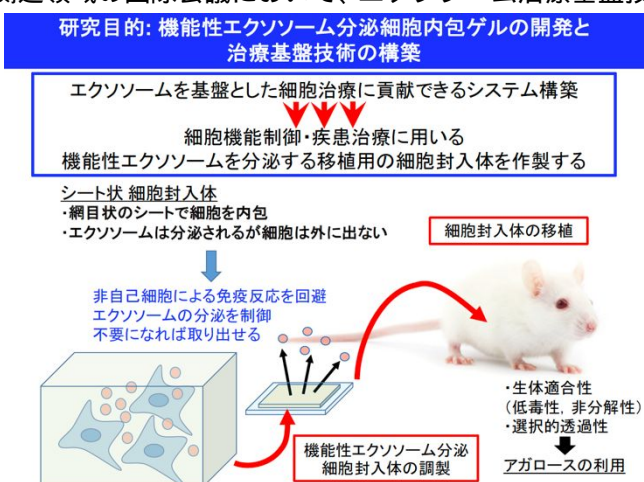
問題点

- ・エクソソームの分泌制御
- ・非自己細胞に対する抗原性

といった手法を用いた臨床試験が欧米で実施されている。一方で、患者の血液などから回収した全てのエクソソームが、選択的に目的の細胞に取り込まれるわけではなく薬物送達が非効率である。繰り返し投与が必要となり頻回に患者の血液等からエクソソームを単離(超遠心法等)する必要がある。また、エクソソームの単離効率が低いといった種々の問題点が指摘されている。

2. 研究の目的

本研究課題は、特定の細胞特異的に薬剤送達が可能な機能性エクソソームを分泌可能な細胞内包ゲルシステムの確立を目的とする。本研究課題で開発する細胞内包ゲルシステムは、治療や診断に役立つ機能性エクソソームを分泌する細胞をゲルに内包する事でエクソソームのみがゲルから分泌されるシステムであり、その細胞内包ゲルを生体に移植することで、エクソソームを用いた細胞治療法の基盤技術開発を目指す。疾患制御に有用な機能性エクソソームを分泌する細胞内包ゲルシステムの確立を目的とし、分泌されたエクソソームが、疾患に関わる細胞に対して、オンデマンドに標的化できる技術構築を行う。治療に貢献できる機能性エクソソームを分泌する母細胞をゲルに内包し、“box”としてエクソソームのみが分泌され、細胞は分泌されない技術構築を行うことを研究課題としている。関連領域の国際会議において、エクソソーム治療基盤技術の提唱される問題点、つまり、人工的に如何に効率的に疾患関連細胞に治療用エクソソームを送り込むか、効果的にエクソソーム内に治療用分子を内包させてエクソソームで送達させるかといった内容を踏まえて次世代の治療法確立に向けた研究が世界的に行われているが、その殆どが患者からのエクソソーム単離技術にフォーカスを当てている。一方で、細胞由来材料であるエクソソームを自在に操ることを目標にする場合、細胞の機構をうまく利用し細胞治療を導入することで、上述の問題解決に大きく貢献できることが考えられる。加えて、ゲルを介した機能性分子の修飾や、網目構造の変化によって、放出するエクソソームの選別やゲルを通過する際に、エクソソームに機能性修飾を効果的に付加するといった、「生物学的エクソソーム」+「マテリアルゲル化学」を基に構築された細胞治療技術は幅広い応用の可能性を大きく秘めることが考えられる。



3. 研究の方法

(1) エクソソーム分泌細胞のゲル内包技術の最適化

本研究では、モデルとなるエクソソーム分泌細胞として、エクソソームのマーカー膜タンパク

質である CD63 に緑色蛍光タンパク質 (GFP) を融合した膜タンパク質 CD63-GFP を安定発現する細胞を利用し、この母細胞から GFP が内包されたエクソソームが分泌される。CD63-GFP 安定発現細胞 (CD63-GFP-HeLa) を混合したコラーゲンをアガロース枠に注入することで、細胞封入体を作製する。移植に適した細胞数、ゲル濃度・強度、サイズ等について、より細胞生存率の高いゲル内包技術の取得を目指し、その最適化を中心に研究を進めた。

(2) 細胞内包ゲルからのエクソソーム分泌確認と分泌エクソソームの細胞内移行評価

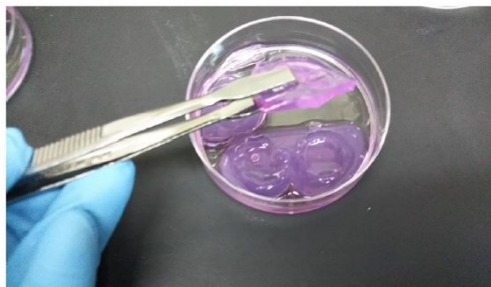
作製した細胞内包ゲルに関して、分泌されたエクソソームの性状確認 (電子顕微鏡観察、ウエスタンブロット、ゼータ電位、粒子径測定等) を行った。作製した細胞内包ゲルから分泌されたエクソソームを超遠心法等で単離後、これらの性状確認を実施した。また、分泌されたエクソソームが周辺の細胞内へ移行するか共培養の実験系で検討した。上述の実験方法で作製した CD63-GFP-HeLa 細胞内包ゲルにおいて、例えば類表皮がん由来 A431 細胞との共培養実験で、ゲルから分泌された GFP 内包エクソソームが、周辺の A431 細胞に移行するか共焦点レーザー顕微鏡等を用いて評価した。通常、細胞内取り込みにはエクソソームの大きさや膜電位等が大きく影響し、またアガロースゲルの濃度によって、通過できる分泌エクソソームの性状を制御可能であることが考えられる。細胞内包ゲルからのエクソソーム分泌確認と分泌エクソソームの細胞内移行評価をゲル内包技術構築実験へフィードバックし、本技術の最適化を進める。

4. 研究成果

(1) エクソソーム分泌細胞のゲル内包技術の最適化

細胞内包ゲルは、上述の「研究の方法」に示したエクソソームマーカータンパク質 CD63-緑色蛍光タンパク質 GFP 融合配列を安定発現する CD63-GFP HeLa 細胞を用いて作製した。分泌されるエクソソームには GFP が内包されており、ゲル内における細胞の内包や、分泌されたエクソソームの動態等を可視化できる。足場材料コラーゲンと混合した CD63-GFP HeLa 細胞を最適化濃度のアガロースの枠に封入し、細胞内包ゲルを作製した。

作製したゲルの断面を蛍光顕微鏡で観察した結果、安定発現する CD63-GFP HeLa 細胞がゲルに内包されたことが確認された。さらに、エクソソームマーカータンパク質 CD63-GFP HeLa 細胞のゲル内包に関する最適化実験を行った。足場材料コラーゲンと混合した CD63-GFP HeLa 細胞をアガロース枠に封入し、細胞内包ゲルの作製の際に、ゲル濃度を変化させると、細胞内包体の強度や形態に影響を及ぼし、安定的に、そして細胞生存率の高い CD63-GFP 発現細胞内包ゲルの構築に成功した。ゲル中における生細胞の割合を、PI (propidium iodide) 染色法を用いて計測したところ、約 80%以上の細胞生存率が確認され、コントロール実験との比較からアガロースによる細胞死誘導が殆ど起こらないことが示唆された。



調製したCD63-GFP-HeLa細胞内包ゲル

細胞内包ゲルから分泌されるエクソソームを、超遠心法により単離した。単離エクソソームとして直径約 30 ~ 100 nm の粒子が検出され、ゼータ電位を調べた結果、エクソソーム特有の負電荷を示した。加えて透過型電子顕微鏡観察より、球形のエクソソーム形態が確認された。以上の結果から、作製した細胞内包ゲルからは、ゲルによる分子篩の結果、通常の培養細胞からの場合と比較して粒径の小さいエクソソームが分泌されていることが示された。

(2) 細胞内包ゲルからのエクソソーム分泌確認と分泌エクソソームの細胞内移行評価

「(1) エクソソーム分泌細胞のゲル内包技術の最適化」で調製した CD63-GFP HeLa 細胞内包ゲルを、ヒト類表皮がん由来 A431 細胞と 48 時間共培養し、共焦点レーザー顕微鏡を用いて検討した。その結果、分泌エクソソームが A431 細胞内に移行し、CD63-GFP 由来の蛍光シグナルが観察された。

このように細胞ゲルから分泌されたエクソソームの細胞内移行性を確認したが、さらにオンデマンドに分泌エクソソームへの細胞標的能をゲル内で行えるように新しい技術を開発した。方法としては、エクソソームマーカータンパク質に結合する抗体等の機能性分子を母細胞と同時にゲル内に内包させることで、母細胞から分泌されたエクソソームに目的の機能性分子が結合された状態でゲルから放出されることを確認できた。例えば、がん細胞への親和性が高いビオチンを抗体に化学結合させることで、ゲル内で分泌されたエクソソームの膜表面をビオチン化することに成功し、分泌されたビオチン化エクソソームが、がん細胞に効率的に取り込まれることを確認した。本手法は応用性が極めて高く、オンデマンドに細胞標的化に必要なリガンド分子等をエクソソームに結合させることができる画期的な手法だと考える。現在も引き続き、エクソソーム膜に付与する機能性分子のゲル内での滞留性に関する最適化を進めており、効果的な“カセ

ット式”のエクソソーム機能化と分泌制御が可能な洗練されたシステム構築に向けて研究を展開している。

このようにビオチンを抗体に化学結合させることで、ゲル内で分泌されたエクソソームの膜表面をビオチン化することに成功したことに加え、さらにストレプトアビジンを用いることで、目的受容体を標的するためのリガンドを結合させることが可能となった（例えば、biotin-EGF を加えることで、がんを高発現することが知られている上皮成長因子受容体（EGFR）を狙った細胞内導入に繋がる基盤技術の構築に成功した）。一方で、動物へのエクソソーム分泌細胞内包ゲルの移植と分泌エクソソームの体内動態・組織移行の評価に関しても現在検討を進めており、ゲル移植で生じる炎症惹起を防ぐための最適化が改善すべき課題となっている。これまでの技術では、コラーゲンとアガロースゲルを用いたシンプルな手法であるが、さらに生体適合性の高いゲルを混合することで、炎症惹起を防ぐ条件でのエクソソームの分泌性と細胞内導入への影響を含めたさらなる実用性の高い最適化を進めている。

5. まとめ

以上のように、本研究課題において細胞治療を指向したエクソソーム分泌細胞内包ゲルの基盤技術構築に成功し、新たな技術としてゲル内で分泌されたエクソソームに対して“カセット式”にオンデマンドに細胞標的に有用な分子標識が可能な手法開発も達成した。上述のように、生体内での炎症惹起を防ぐための生体適合性のさらに高い材料取得・最適化が今後必要課題であるが、細胞治療に役立つ実用性の高い新しい技術として、治療技術開発の幅広い研究領域にわたり、革新的な波及効果が狙える基礎研究として今後一層発展させたい。

現在において、細胞治療は糖尿病治療におけるインスリン分泌細胞の移植に代表されるように、薬剤投与ではなく、インスリンを含む機能性分子そのものを分泌する細胞を体内に埋め込む技術開発が進められている。結果として、薬剤の繰り返し注射投与の必要が無くなり、患者の負担が軽減すると考えられる。本研究課題では、さらにエクソソームを基盤とした新しい細胞治療における観点から、機能性エクソソーム分泌細胞内包ゲル技術の構築研究を展開し、分泌されたエクソソームは放出されるが、エクソソームを分泌する母細胞は放出されない移植用の“box”を作製し、これまで指摘されてきた単離効率や繰り返し投与といった問題を克服できるだけでなく、既存の手法では極めて困難な microRNA カクテルや酵素カクテル（膜タンパク質も含む）を含む機能性エクソソームを持続的に体内で産生することを可能にする基盤技術となり得ると考える。また、ゲル内でがん受容体を標的とする機能がエクソソームに付与できる技術も構築し、オンデマンドに疾患に応じたエクソソーム基盤の細胞治療に向けて、さらに発展できることが期待される。治療完了後は、エクソソーム分泌細胞をゲルごと取り出す、若しくは、ゲル内の細胞を選択的に細胞死誘導することが可能になるかもしれない。万が一、機能性細胞が無秩序増殖も含めた不測の事態に陥った場合でも、十分な対応ができることを想定した技術構築を今後も進めていく。

<引用文献>

- 1) Tan, A.; Rajadas, J.; Seifalian, A. M. Exosomes as nanotheranostic delivery platforms for gene therapy. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2013, 65, 357–367.
- 2) Yamamoto, T.; Kosaka, N.; Ochiya, T. Latest advances in extracellular vesicles: from bench to bedside. *Sci. Technol. Adv. Mater.* 2019, 20, 746–757.
- 3) Yokoi, A.; Yoshioka, Y.; Yamamoto, Y.; Ishikawa, M.; Ikeda, S. I.; Kato, T.; Kiyono, T.; Takeshita, F.; Kajiyama, H.; Kikkawa, F.; Ochiya, T. Malignant extracellular vesicles carrying MMP1 mRNA facilitate peritoneal dissemination in ovarian cancer. *Nat. Commun.* 2017, 8, 14470.
- 4) Nakase, I. Biofunctional peptide-modified extracellular vesicles enable effective intracellular delivery via the induction of macropinocytosis. *Processes* 2021, 9, 224.
- 5) Noguchi, K.; Obuki, M.; Sumi, H.; Klußmann, M.; Morimoto, K.; Nakai, S.; Hashimoto, T.; Fujiwara, D.; Fujii, I.; Yuba, E.; Takatani-Nakase, T.; Neundorff, I.; Nakase, I. Macropinocytosis-inducible extracellular vesicles modified with antimicrobial protein CAP18-derived cell-penetrating peptides for efficient intracellular delivery. *Mol. Pharmacol.* 2021, 18, 3290–3301.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Yutaka Nishimoto, Misaki Nishio, Shu Nagashima, Kohei Nagashima, Takayuki Ohira, Shinya Nakai, Ikuhiko Nakase, Kei Higashikawa, Yuji Kuge, Akikazu Matsumoto, Mikako Ogawa, Chie Kojima*	4. 巻 12
2. 論文標題 Association of hydrophobic carboxyl-terminal dendrimers with lymph node-resident lymphocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Polymers	6. 最初と最後の頁 1474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/polym12071474	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 Kazutami Sakamoto*, Taku Morishita, Kenichi Aburai, Kenichi Sakai, Masahiko Abe, Ikuhiko Nakase, Shiroh Futaki, Hideki Sakai	4. 巻 21
2. 論文標題 Key process and factors controlling the direct translocation of cell-penetrating peptide through bio-membrane	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21155466	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 Chihiro Oe, Hironori Hayashi, Kazushige Hirata, Kumi Kawaji, Fusako Hashima, Mina Sasano, Maaya Furuichi, Emiko Usui, Makoto Katsumi, Yasuhiko Suzuki, Chie Nakajima, Mitsuo Kaku, Eiichi N. Kodama	4. 巻 6
2. 論文標題 Pyrimidine Analogues as a New Class of Gram-Positive Antibiotics, Mainly Targeting Thymineless-Death Related Proteins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 1490-1500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsinfectdis.9b00305	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 Kohsuke Nakagawara, Hironori Hayashi, Kumi Kawaji, Mina Sasano, Eiichi N Kodama	4. 巻 28
2. 論文標題 Application of human lymphoid cells for the evaluation of antivirals against human adenovirus type 19: Zalcitabine has superior activity compared to cidofovir	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antiviral Chemistry and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2040206620921319	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 Ikuhiko Nakase*, Ayako Aoki, Yuriko Sakai, Shiori Hirase, Miki Ishimura, Tomoka Takatani-Nakase, Yoshihide Hattori*, Mitsunori Kirihata*	4. 巻 5
2. 論文標題 Antibody-based receptor targeting using an Fc-binding peptide-dodecaborate conjugate and macropinocytosis induction for boron neutron capture therapy (BNCT)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 22731-22738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.0c01377	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 Kazutami Sakamoto,* Taku Morishita, Kenichi Aburai, Daisuke Ito, Tomohiro Imura, Kenichi Sakai, Masahiko Abe, Ikuhiko Nakase, Shiroh Futaki, and Hideki Sakai	4. 巻 11
2. 論文標題 Direct entry of cell-penetrating peptide can be controlled by maneuvering the membrane curvature	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-79518-1	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 Ikuhiko Nakase*, Natsumi Ueno, Mie Matsuzawa, Kosuke Noguchi, Mami Hirano, Mika Omura, Tomoya Takenaka, Ayaka Sugiyama, Nahoko Bailey Kobayashi, Takuya Hashimoto, Tomoka Takatani-Nakase, Eiji Yuba, Ikuo Fujii, Shiroh Futaki, and Tetsuhiko Yoshida	4. 巻 11
2. 論文標題 Environmental pH stress influences cellular secretion and uptake of extracellular vesicles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 753-767
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13107	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 Masataka Michigami, Kentaro Takahashi, Haruna Yamashita, Zhengmao Ye, Ikuhiko Nakase, Ikuo Fujii*	4. 巻 16
2. 論文標題 A "ligand-targeting" peptide-drug conjugate: Targeted intracellular drug delivery by VEGF-binding helix-loop-helix peptides via receptor-mediated endocytosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0247045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0247045	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 Ikuhiko Nakase*	4. 巻 9
2. 論文標題 Bifunctional peptide-modified extracellular vesicles enable effective intracellular delivery via the induction of macropinocytosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Processes	6. 最初と最後の頁 224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pr9020224	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 Tomoya Takenaka, Shinya Nakai, Miku Katayama, Mami Hirano, Natsumi Ueno, Kosuke Noguchi, Tomoka Takatani-Nakase, Ikuo Fujii, Susumu S. Kobayashi* and Ikuhiko Nakase*	4. 巻 572
2. 論文標題 Effects of gefitinib treatment on cellular uptake of extracellular vesicles in EGFR-mutant nonsmall cell lung cancer cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 118762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2019.118762	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 Kosuke Noguchi, Mami Hirano, Takuya Hashimoto, Eiji Yuba, Tomoka Takatani-Nakase and Ikuhiko Nakase*	4. 巻 39
2. 論文標題 Effects of lyophilization of arginine-rich cell-penetrating peptide-modified extracellular vesicles on intracellular delivery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6701-6709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13885	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 Ikuhiko Nakase*, Miku Katayama, Yoshihide Hattori*, Miki Ishimura, Shunsuke Inaura, Daisuke Fujiwara, Tomoka Takatani-Nakase, Ikuo Fujii, Shiroh Futaki, and Mitsunori Kirihata*	4. 巻 55
2. 論文標題 Intracellular target delivery of cell-penetrating peptide-conjugated dodecaborate for boron neutron capture therapy (BNCT)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 13955-13958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9cc03924d	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 Hao-Hsin Yu, Kentarou Sakamoto, Misao Akishiba, Naoki Tanemoto, Hisaaki Hirose, Ikuhiko Nakase, Miki Imanishi, Fatemeh Madani, Astrid Grslund, and Shiroh Futaki*	4. 巻 112
2. 論文標題 Conversion of cationic amphiphilic lytic peptides to cell-penetration peptides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Peptide Science	6. 最初と最後の頁 e24114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pep2.24146	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 Noriyasu Kamei*, Satoshi Yamamoto, Hiro Hashimoto, Megumi Nishii, Moe Miyaura, Kiho Tomada, Ikuhiko Nakase, Mariko Takeda-Morishita	4. 巻 310
2. 論文標題 Optimization of the method for analyzing endocytosis of fluorescently tagged molecules: Impact of incubation in the cell culture medium and cell surface wash with glycine-hydrochloric acid buffer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 127-140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2019.08.020	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 Akiko Okuda*, Shinya Tahara, Hisaaki Hirose, Toshihide Takeuchi, Ikuhiko Nakase, Atsushi Ono, Masanori Takehashi, Seigo Tanaka, Shiroh Futaki	4. 巻 20
2. 論文標題 An oligoarginine-bearing tandem repeat penetration-accelerating sequence delivers protein to the cytosol via caveolae-mediated endocytosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 1849-1859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.8b01299	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 Yasuyuki Yamamoto, Shigeyuki Tamiya, Meito Shibuya, Ikuhiko Nakase, and Yasuo Yoshioka*	4. 巻 512
2. 論文標題 The peptides around the multibasic cleavage site of the hemagglutinin from highly pathogenic influenza viruses act as cell-penetrating peptides via binding to heparan sulfate and neuropilins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 453-459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.03.068	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 Yuuta Ono, Ikuhiko Nakase, Akikazu Matsumoto*, and Chie Kojima*	4. 巻 107
2. 論文標題 Rapid optical tissue clearing using poly(acrylamide-co-styrenesulfonate) hydrogels for threedimensional imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research: Part B	6. 最初と最後の頁 2297-2304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.03.068	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 Chihiro Oe, Hironori Hayashi, Kazushige Hirata, Kumi Kawaji, Fusako Hashima, Mina Sasano, Maaya Furuichi, Emiko Usui, Makoto Katsumi, Yasuhiko Suzuki, Chie Nakajima, Mitsuo Kaku, Eiichi N. Kodama	4. 巻 -
2. 論文標題 Pyrimidine Analogues as a New Class of Gram-Positive Antibiotics, Mainly Targeting Thymineless-Death Related Proteins.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Infectious Diseases	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/acsinfecdis.9b00305	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 Tsukada, Shono Shinki, Akiho Kaneko, Kazuma Murakami, Kazuhiro Irie, Masatoshi Murai, Hideto Miyoshi, Shingo Dan, Kumi Kawaji, Hironori Hayashi, Eiichi N. Kodama, Aki Hori, Emil Salim, Takayuki Kuraishi, Naoya Hirata, Yasunari Kanda & Teigo Asai	4. 巻 11
2. 論文標題 Synthetic biology based construction of biological activity-related library of fungal decalin-containing diterpenoid pyrones	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-15664-4	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 Kohsuke Nakagawara, Hironori Hayashi, Kumi Kawaji, Mina Sasano, Eiichi N Kodama	4. 巻 28
2. 論文標題 Application of human lymphoid cells for the evaluation of antivirals against human adenovirus type 19: Zalcitabine has superior activity compared to cidofovir	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antiviral Chemistry and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2040206620921319	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98件（うち招待講演 23件 / うち国際学会 18件）

1. 発表者名 生島千菜美、鳥井栄貴、酒井佑佳、松井千紘、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 ドラッグリポジショニングによる酸化ストレス分子機構を標的とした難治性乳がん治療戦略の開発
3. 学会等名 日本薬剤学会 第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鳥井栄貴、生島千菜美、酒井祐佳、松井千紘、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 乳がん幹細胞様細胞の維持機構を制御する亜鉛と亜鉛トランスポーター
3. 学会等名 日本薬剤学会 第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉山千晶、西井恵、橋本寛、亀井敬泰、中瀬生彦、武田真莉子
2. 発表標題 エンドサイトーシス阻害剤を用いた細胞内在化メカニズム解析の最適化検討
3. 学会等名 日本薬剤学会 第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野口公輔、角春佳、中瀬朋夏、Ines Neundorf、中瀬生彦
2. 発表標題 細胞膜透過性sC18ペプチド修飾型エクソソームを基盤とした薬物送達技術の開発
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 小吹桃子、片山未来、野口公輔、中瀬生彦
2. 発表標題 サボリン毒素由来の細胞膜透過性ペプチドの開発と薬物送達への応用
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 杉山千晶, 西井恵, 亀井優海, 橋本寛, 亀井敬泰, 中瀬生彦, 武田真莉子
2. 発表標題 蛍光標識分子およびエンドサイトーシス阻害剤を用いた細胞内在化メカニズム解析の最適化検討
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Biofunctional peptide-modified exosomes for intracellular delivery
3. 学会等名 Controlled Release Society Virtual Annual Meeting 2020 (2020 CRS) (Session: Rising Suns from Japanese Society of Drug Delivery System) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中瀬生彦
2. 発表標題 診断・治療応用へ向けたエクソソームを用いたDDS技術とその評価
3. 学会等名 R&D支援セミナー「エクソソームの基礎および診断薬への応用とその評価」(webセミナー)(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Bifunctional peptide-modified extracellular vesicles for cell targeting, macropinocytosis induction, and effective intracellular delivery
3. 学会等名 ISEV2020 Virtual Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kosuke Noguchi, Haruka Sumi, Tomoka Takatani-Nakase, Ines Neundorf, Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Cell-penetrating sC18 peptide modified extracellular vesicles for intracellular delivery
3. 学会等名 ISEV2020 Virtual Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小吹桃子、片山未来、野口公輔、中瀬生彦
2. 発表標題 高効率な細胞内移行性を示すサポリン毒素由来の膜透過性ペプチド
3. 学会等名 第14回バイオ関連化学シンポジウム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中瀬生彦
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法における機能性ペプチドを用いた細胞内外標的
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 (2S02e シンポジウム「化学で攻める新しい創薬のカタチ」) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小吹桃子、片山未来、野口公輔、中瀬生彦
2. 発表標題 サボリン毒素の細胞内移行機序の解明
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中瀬生彦
2. 発表標題 細胞分泌小胞エクソソームの基礎と疾患制御へのアプローチ
3. 学会等名 第4回 Liminex webセミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鳥井栄貴、生嶋千菜美、大塚晴香、湯谷玲子、松井千紘、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 乳がん幹細胞様細胞の維持に必要な亜鉛と亜鉛トランスポーター
3. 学会等名 第15回トランスポーター研究会 年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 生嶋千菜美、松井千紘、大塚晴香、鳥井栄貴、湯谷玲子、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 ドラッグリポジショニングによるシスチントランスポーターを標的とした難治性乳がん治療戦略の開発
3. 学会等名 第15回トランスポーター研究会 年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中瀬生彦
2. 発表標題 機能性ペプチド修飾型エクソソームを基盤とした薬物送達技術の開発
3. 学会等名 医工・生命工学教育研究センター 第9回セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小吹桃子、片山未来、野口公輔、Stefania Zuppone、山名真由、中瀬朋夏、上田真史、Riccardo Vago、二木史朗、Arwyn T. Jones、中瀬生彦
2. 発表標題 タンパク質毒素サポリンの細胞内移行機序の解明と薬物導入への応用
3. 学会等名 日本膜学会 膜シンポジウム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平瀬詩織、青木絢子、堺有里子、石村美紀、野口公輔、中瀬朋夏、服部能英、切畑光統、中瀬生彦
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法を指向した細胞内導入技術の開発と機能性ペプチドの利用
3. 学会等名 日本膜学会 膜シンポジウム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野口公輔、Ines Neundorf、中瀬生彦
2. 発表標題 膜透過性sC18ペプチド修飾型エクソソームを用いた薬物送達技術の開発とマクロピノサイトーシス誘導の重要性
3. 学会等名 日本膜学会 膜シンポジウム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中瀬生彦
2. 発表標題 エクソソームを基盤とした薬物送達技術の開発と機能性ペプチドの利用
3. 学会等名 北海道大学大学院理学研究院セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Intracellular delivery methods using biofunctional peptide-modified EVs
3. 学会等名 American Society for Exosomes and Microvesicles (ASEMV2020)（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中瀬生彦
2. 発表標題 機能性ペプチド修飾型エクソソームを基盤とした生理活性分子の細胞内導入
3. 学会等名 第43回 日本分子生物学会年会（ワークショップ「プロテインホスファターゼの機能理解を起点とした創薬への展開」）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中瀬生彦
2. 発表標題 サボリン毒素の細胞内移行機序の解明と薬物送達への応用
3. 学会等名 第27回 次世代医工学研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 飯田琢也、床波志保、中瀬生彦
2. 発表標題 低ダメージ光濃縮によるスマート量子バイオフォトンクスへの展開
3. 学会等名 量子生命科学会 第2回大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中瀬生彦、宮井萌、野口公輔、床波志保、飯田琢也
2. 発表標題 光濃縮を利用した生細胞内への薬物導入技術の開発
3. 学会等名 量子生命科学会 第2回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平瀬詩織、青木絢子、服部能英、切畑光統、中瀬生彦
2. 発表標題 BNCTを指向した細胞標的技術の開発と機能性ペプチドの利用
3. 学会等名 生体量子捕獲反応研究会 2020 Year-end Meeting
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中瀬生彦
2. 発表標題 「創薬科学」の魅力って？ 学際的に研究する中瀬先生に話を聞く
3. 学会等名 OPUパーティー（大阪府立大学）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋原将也、Koh Isabel、高野温
2. 発表標題 三次元細胞動態計測 制御が可能なオルガノイド培養プラットフォーム
3. 学会等名 化学とマイクロナノシステム学会第42回発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masaya Hagiwara, Isabel Koh, Atsushi Takano
2. 発表標題 Integrative 3D culture platform to control and sensing microenvironment to elucidate the system during tissue development
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 (WS「分子生物学を 越えた形作りの基本原理」) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masaya Hagiwara, Isabel Koh, Atsushi Takano
2. 発表標題 Integrative platform to control and sensing microenvironment for organoid formations
3. 学会等名 EMBO EMBL Symposium: Organoids: Modelling Organ Development and Disease in 3D Culture (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鳥井栄貴、生鷹千菜美、大塚晴香、松井千紘、稲垣寧音、緒方魅優、後藤菜利、湯谷玲子、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 亜鉛と亜鉛トランスポーターによる乳がん幹細胞様細胞の維持機構
3. 学会等名 第21回日本亜鉛栄養治療研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小吹桃子、片山未来、野口公輔、Stefania Zuppone、山名真由、中瀬朋夏、上田真史、Riccardo Vago、二木史朗、Arwyn T. Jones、中瀬生彦
2. 発表標題 サボリン毒素の細胞膜透過機序の解明と薬物導入への応用
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 生鷹千菜美、稲垣寧音、緒方魅優、後藤榮利、松井千紘、湯谷玲子、大塚晴香、鳥井栄貴、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 難治性乳がんの酸化ストレス防御機構を標的としたドラッグリポジショニングによる治療戦略の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森本健太、野口公輔、金田雅充、中瀬生彦
2. 発表標題 細胞分泌小胞マイクロベジクルの細胞内移行におけるマクロピノサイトーシスの重要性
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井千紘、生鷹千菜美、稲垣寧音、緒方魅優、後藤榮利、大塚晴香、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 低酸素環境適応性乳がん細胞の生存能力に対する亜鉛と亜鉛トランスポーターの役割
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中瀬生彦
2. 発表標題 膜透過性ペプチドによる細胞内局在制御と薬剤活性への影響
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会「シンポジウム：中分子創薬研究のフロンティア：～生体分子を標的とした機能性ペプチドの創製～」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平瀬詩織、青木絢子、堺有里子、石村美紀、野口公輔、森本健太、中瀬朋夏、服部能英、切畑光統、中瀬生彦
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法を指向した機能性ペプチド修飾型ホウ素薬剤の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mami Hirano, Masaya Hagiwara, Nahoko Bailey Kobayashi, Tetsuhiko Yoshida, Eiichi N. Kodama, Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Extracellular vesicle-secretion system based on agarose gel encapsulation of cells for cell therapy
3. 学会等名 ISEV (International Society for Extracellular Vesicles) 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Bifunctional peptide-modified extracellular vesicles for targeted intracellular delivery
3. 学会等名 ISEV (International Society for Extracellular Vesicles) 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中瀬生彦
2. 発表標題 機能性ペプチド修飾型エクソソームを用いた薬物送達と細胞機能制御
3. 学会等名 早稲田大学 先進理工学部 化学・生命化学科 講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 植野菜摘, 松沢美恵, 野口公輔, 竹中智哉, 杉山綾香, ベイリー小林菜穂子, 橋本拓弥, 中瀬朋夏, 弓場英司, 藤井郁雄, 二木史朗, 吉田徹彦, 中瀬生彦
2. 発表標題 エクソソーム形成分泌及び細胞内移行におけるpH培養環境変化の影響
3. 学会等名 日本膜学会 第41回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 萩原将也
2. 発表標題 培養Cube プラットフォームによる三次元培養計測・制御手法の確立
3. 学会等名 日本動物代替法学会第32回大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本寛、西井恵、山元聡史、亀井敬泰、中瀬生彦、武田真莉子
2. 発表標題 生体膜透過メカニズム解析における細胞表面洗浄条件の影響
3. 学会等名 日本薬剤学会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木絢子、堺有里子、服部能英、切畑光統、中瀬生彦
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法を指向したオンデマンド抗体結合型ホウ素薬剤の受容体標的
3. 学会等名 第66回日本生化学会 近畿支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口明日香、中瀬生彦、萩原将也
2. 発表標題 細胞集団形成における個体行動の特徴量計測
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第39回研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中瀬生彦
2. 発表標題 エクソソームを用いた薬物送達と細胞機能制御
3. 学会等名 京都大学大学院薬学研究科 2019年度 基盤生物化学特論I (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯田琢也、床波志保、中瀬生彦
2. 発表標題 光誘導加速システム(LAC-SYS)と局在表面プラズモンの協力効果による バイオ分析技術の開拓
3. 学会等名 第16回プラズモニクスシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山 綾香、佐藤毅、萩原将也、藤井郁雄、二木史朗、中瀬生彦
2. 発表標題 上皮成長因子受容体活性化への疎水性アニオンの影響
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第14回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中瀬生彦
2. 発表標題 疎水性アニオンによる上皮成長因子受容体活性化への影響
3. 学会等名 NanoBio第12回若手ネットワーキングシンポジウム、第3回若手国内シンポジウム（（独）日本学術振興会 研究拠点形成事業、国際フォトセラノスティック共同研究教育拠点）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ikuhiko Nakase, Miku Katayama, Yoshishide Hattori, Miki Ishimura, Shunsuke Inaura, Daisuke Fujiwara, Ikuo Fujii, Shiroh Futaki, and Mitsunori Kirihata
2. 発表標題 Cell-penetrating peptide-conjugated boron therapeutic agents for intracellular target delivery in boron neutron capture therapy (BNCT)
3. 学会等名 American Peptide Symposium 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中瀬生彦、片山未来、服部能英、石村美紀、稲浦峻亮、藤原大佑、中瀬朋夏、藤井郁雄、二木史朗、切畑光統
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) における膜透過性ペプチドを用いたホウ素薬剤の細胞内局在制御と細胞死誘導促進
3. 学会等名 第35回DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木絢子、堺有里子、服部能英、切畑光統、中瀬生彦
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法を指向したオンデマンド抗体結合型ホウ素薬剤の創製
3. 学会等名 第35回DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀井敬泰、山元聡史、橋本寛、西井恵、宮浦萌、中瀬生彦、武田真莉子
2. 発表標題 蛍光標識体を用いた細胞内在化メカニズム解析における実験条件設定の重要性
3. 学会等名 第35回DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ikuhiko Nakase, Miku Katayama, Yoshishide Hattori, Miki Ishimura, Shunsuke Inaura, Daisuke Fujiwara, Ikuo Fujii, Shiroh Futaki, and Mitsunori Kirihata
2. 発表標題 Intracellular target delivery of cell-penetrating peptide-conjugated dodecaborate for boron neutron capture therapy (BNCT)
3. 学会等名 The 46th Controlled Release Society Annual Meeting & Exposition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中瀬生彦
2. 発表標題 機能性ペプチド修飾型エクソソームを基盤とした薬物送達技術
3. 学会等名 「生物医工学サロン」第70回集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中瀬生彦
2. 発表標題 生体内キャッチボール～エクソソームで細胞機能を制御する～
3. 学会等名 サマーサイエンスセミナー2019（堺市立堺高等学校）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口明日香、野口公輔、萩原将也、中瀬生彦
2. 発表標題 機能性ペプチド修飾型エクソソームを基盤とした細胞内導入技術
3. 学会等名 第51回若手ペプチド夏の勉強会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口公輔、中瀬朋夏、Ines Neundorf、中瀬生彦
2. 発表標題 膜透過性sC18ペプチド修飾によるエクソソームの細胞内移行促進とマクロピノサイトーシス誘導
3. 学会等名 第11回 日本RNAi研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口公輔、中瀬朋夏、Ines Neundorf、中瀬生彦
2. 発表標題 sC18ペプチド修飾型エクソソームのマクロピノサイトーシス誘導と細胞内移行促進
3. 学会等名 第17回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム（PPF2019）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木絢子、堺有里子、服部能英、切畑光統、中瀬生彦
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法を指向したオンデマンド抗体結合型ホウ素薬剤の開発
3. 学会等名 第17回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム (PPF2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中瀬生彦、片山未来、服部能英、石村美紀、稲浦峻亮、藤原大佑、中瀬朋夏、藤井郁雄、二木史朗、切畑光統
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法を指向したオルガネラ集積性ペプチド修飾型ホウ素薬剤の開発
3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口公輔、中瀬朋夏、Ines Neundorf、中瀬生彦
2. 発表標題 膜透過性ペプチドsC18結合型エクソソームの細胞内移行促進
3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Biofunctional peptide-modified exosomes for intracellular delivery
3. 学会等名 10th Joint RSC-CSJ Symposium: Chemistry for Complex Biological Systems (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中瀬生彦、片山未来、服部能英、石村美紀、稲浦峻亮、藤原大佑、中瀬朋夏、藤井郁雄、二木史朗、切畑光統
2. 発表標題 細胞内局在制御可能な膜透過性ペプチド修飾型ホウ素薬剤の開発とBNCT活性への影響
3. 学会等名 第16回中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中瀬生彦
2. 発表標題 機能性ペプチド修飾型エクソソームを基盤とした薬物送達
3. 学会等名 第32回生物無機化学夏季セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoka Takatani-Nakase, Chihiro Matsui, Chinami, Ikushima, Haruki Torii, Ikuhiko Nakase, Koichi Takahashi
2. 発表標題 The beneficial effect of zinc through ZIP6 on chemotherapeutic sensitivity in breast cancer cells
3. 学会等名 The 6th Meeting of International Society for Zinc Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoka Takatani-Nakase, Chihiro Matsui, Chinami, Ikushima, Haruki Torii, Ikuhiko Nakase, Koichi Takahashi
2. 発表標題 Zinc and ZIP6 are critical mediators of breast cancer cell survival under high glucose conditions
3. 学会等名 The 6th Meeting of International Society for Zinc Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山綾香、佐藤毅、萩原将也、藤井郁雄、二木史朗、中瀬生彦
2. 発表標題 疎水性アニオンによる上皮成長因子受容体活性化への影響と評価
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小吹桃子、片山未来、野口公輔、中瀬生彦
2. 発表標題 サボリン毒素の細胞内移行配列の検討
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木絢子、堺有里子、服部能英、切畑光統、中瀬生彦
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法における抗体結合型ホウ素薬剤の受容体標的とマクロピノサイトーシス誘導の重要性
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口明日香、秋山正和、中瀬生彦、萩原将也
2. 発表標題 制御・情報技術の統合による集団内細胞行動特徴の定量解析
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Bifunctional peptide-modified extracellular vesicles for macropinocytosis induction and intracellular delivery
3. 学会等名 The 9th Annual Meeting of American Society for Exosomes & Microvesicles (ASEMV2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosuke Noguchi, Tomoka Takatani-Nakase, Ines Neundorf, and Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Macropinocytosis induction and enhanced cellular uptake efficacy of extracellular vesicles by modification of cellpenetrating sC18 peptides on the vesicle membranes
3. 学会等名 The 9th Annual Meeting of American Society for Exosomes & Microvesicles (ASEMV2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mami Hirano, Masaya Hagiwara, Nahoko Bailey Kobayashi, Tetsuhiko Yoshida, Eiichi N. Kodama, and Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Extracellular vesicle-secretion system based on cell-encapsulated agarose gel for cell therapy
3. 学会等名 The 9th Annual Meeting of American Society for Exosomes & Microvesicles (ASEMV2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ayako Aoki, Yuriko Sakai, Yoshihide Hattori, Mitsunori Kirihata, Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Development of antibody-tagged boron compounds using Fc-binding peptide for on-demand receptor target in boron neutron capture therapy
3. 学会等名 第56回ペプチド討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ikuhiko Nakase, Moe Miyai, Kosuke Noguchi, Mamoru Tamura, Yasuyuki Yamamoto, Yushi Nishimura, Shiroh Futaki, Shiho Tokonami, Takuya Iida
2. 発表標題 Light-induced condensation of cell-penetrating peptides around targeted living cells to accelerate membrane penetration
3. 学会等名 第56回ペプチド討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosuke Noguchi, Tomoka Takatani-Nakase, Ines Neundorf, and Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Enhanced cellular uptake of extracellular vesicles via macropinocytosis induction by modification of cell-penetrating sc18 peptides on the vesicle membranes
3. 学会等名 第56回ペプチド討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中瀬生彦
2. 発表標題 機能性ペプチド修飾型エクソソームを用いた細胞標的送達
3. 学会等名 第6回日本細胞外小胞学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小暮裕幸、岡田ちひろ、中瀬生彦、園田光、畑直樹
2. 発表標題 抗CD9抗体、抗CD63ヒト・モノクローナル抗体を用いたELISAおよびフローサイトメトリーによる細胞外小胞の高感度定量
3. 学会等名 第6回日本細胞外小胞学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Asuka Yamaguchi, Masakazu Akiyama, Ikuhiko Nakase, Masaya Hagiwara
2. 発表標題 In vitro-in silico interface platform: bridging the gap between experiment and theory by information system to elucidate cellular behavior system
3. 学会等名 The 23rd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木絢子、堺有里子、服部能英、切畑光統、中瀬生彦
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法を指向したオンデマンド抗体結合型ホウ素薬剤の創製と細胞受容体標的
3. 学会等名 膜シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ayako Aoki, Yuriko Sakai, Yoshihide Hattori, Mitsunori Kirihata, Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Development of on-demand Fc-binding boron drugs and receptor targeting technology in boron neutron capture therapy
3. 学会等名 The 8th TKU-ECUST-OPU-KIST-UH-IHU-KMITL-TNU Joint Symposium on Advanced Materials and Applications (JSAMA-8) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinya Nakai, Tomoya Takenaka, Miku Katayama, Mami Hirano, Natsumi Ueno, Kosuke Noguchi, Tomoka Takatani-Nakase, Ikuo Fujii, Susumu S. Kobayashi and Ikuhiko Nakase
2. 発表標題 Effects of gefitinib treatment on internalization of exosomes in EGFR mutant non-small cell lung cancer
3. 学会等名 The 8th TKU-ECUST-OPU-KIST-UH-IHU-KMITL-TNU Joint Symposium on Advanced Materials and Applications (JSAMA-8) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中瀬生彦
2. 発表標題 機能性ペプチド修飾型エクソソームを基盤とした薬物送達技術の開発
3. 学会等名 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 生体材料学分野セミナー（田畑泰彦先生）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西尾実咲，西本豊，中井慎也，中瀬生彦，松本章一，児島千恵
2. 発表標題 疎水性カルボキシ基末端デンドリマーの免疫細胞への取り込み挙動
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 中瀬生彦
2. 発表標題 細胞分泌小胞エクソソームを用いた薬物送達～基礎と化学修飾法～
3. 学会等名 R&D支援センター「エクソソーム」セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中瀬生彦
2. 発表標題 機能性ペプチドを用いた薬物送達技術の開発と光加速システムの応用
3. 学会等名 LAC-SYS研究所 第2回シンポジウム「光誘導加速システムLAC-SYSが拓く量子生命科学・量子医療の新展開」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中瀬生彦
2. 発表標題 機能性ペプチド修飾型エクソソームを用いた細胞標的技術の開発
3. 学会等名 令和元年度 環研カンファレンス「体内環境システムの理解から応用へ」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中瀬生彦
2. 発表標題 エクソソームの細胞内移行評価とペプチドを用いた機能制御
3. 学会等名 令和元年度 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科「分子イメージング講義シリーズ」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口公輔、角春佳、中瀬朋夏、Ines Neundorf、中瀬生彦
2. 発表標題 膜透過性ペプチドsC18修飾型エクソソームの効率的な薬物送達
3. 学会等名 BioMedical Forum 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小吹桃子、片山未来、野口公輔、中瀬生彦
2. 発表標題 サボリン毒素の細胞内移行機序の解明と薬物送達への応用
3. 学会等名 BioMedical Forum 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中瀬生彦
2. 発表標題 膜透過性ペプチドを基盤とした標的細胞サイトゾルへの薬物送達
3. 学会等名 大阪府立大学「創薬シンポジウム」～意外にあるねん！ 府大創薬！（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 生鳥千菜美、酒井佑佳、松井千紘、鳥井栄貴、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 シスチントランスポーターを標的とする難治性トリプルネガティブ乳がんの治療戦略
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松井千紘、鳥井栄貴、酒井佑佳、生鳥千菜美、中瀬生彦、中瀬朋夏
2. 発表標題 乳がん幹細胞様細胞の維持機構における亜鉛と亜鉛トランスポーターの役割
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小吹桃子、片山未来、野口公輔、中瀬生彦
2. 発表標題 高効率な細胞内移行性を有するサポリン毒素由来の膜透過性ペプチド
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中瀬 生彦
2. 発表標題 【細胞分泌小胞】 膜透過性ペプチド修飾型エクソソームを基盤とした細胞内導入
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会 [S29] 中分子創薬研究のフロンティア：～生体分子の反応集積場としての膜曲率の役割～（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野口公輔、角春佳、中瀬朋夏、Neundorf Ines、中瀬生彦
2. 発表標題 細胞膜透過性sC18ペプチド修飾型エクソソームを基盤とした細胞内薬物送達
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 野口公輔、中瀬生彦	4. 発行年 2019年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 p144-153
3. 書名 「ペプチド創薬の最前線/The Frontier of Peptide Drug Discovery」監修：木曾良明 機能性ペプチド修飾型エクソソームを用いた細胞内薬物導入技術	

1. 著者名 中瀬生彦	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本DDS学会	5. 総ページ数 p405
3. 書名 Drug Delivery System 34 JCR掲載トピックス：受容体標的エクソソームの細胞形質膜融合と効率的な細胞質への薬物送達 (Zhen Zheng et al. Journal of Controlled Release 311-312, 43-49 (2019))	

1. 著者名 中瀬生彦	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本薬学会医薬化学部会	5. 総ページ数 p37-42
3. 書名 MEDCHEM NEWS 30 薬物送達と細胞機能制御のための機能性ペプチド修飾型エクソソーム技術	

1. 著者名 中瀬生彦	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本DDS学会	5. 総ページ数 p47-56
3. 書名 Drug Delivery System 35 機能性ペプチド修飾型エクソソームを用いた細胞内への薬物導入技術	

1. 著者名 中瀬生彦	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本膜学会	5. 総ページ数 p48-53
3. 書名 膜 (Membrane), 45(2) 細胞分泌小胞エクソソームの基礎科学～物性・機序から疾患診断・治療応用～	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 膜透過性ペプチド及びその利用	発明者 中瀬生彦、小吹桃子、片山未来	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/032760	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 被検出物質の検出方法および被検出物質の検出システム	発明者 飯田琢也、床波志保、中瀬生彦	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/032758	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 膜透過性ペプチド及びその利用	発明者 中瀬生彦、小吹桃子、片山未来	権利者 大阪府立大学
産業財産権の種類、番号 特許、2019-158723	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

研究室HP
<http://nakaselab.com>
 大阪府立大学 大学院理学系研究科 細胞機能制御化学（中瀬研究室）
<http://nakaselab.com>
 Researchmap
<https://researchmap.jp/ikuhikonakase>

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	萩原 将也 (Hagiwara Masaya) (00705056)	国立研究開発法人理化学研究所・開拓研究本部・理研白眉研究チームリーダー (82401)	
研究分担者	上田 真史 (Ueda Masashi) (40381967)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授 (15301)	
研究分担者	児玉 栄一 (Kodama Eiich) (50271151)	東北大学・災害科学国際研究所・教授 (11301)	

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			
英国	Cardiff University			
ドイツ	University of Cologne			
米国	Michigan State University			