

令和 2 年 5 月 30 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H01807

研究課題名(和文) 高分子ナノ複合体による革新的生体分子機能操作

研究課題名(英文) Polymer nano assembly for innovative functional controls of biomolecules

研究代表者

丸山 厚 (Maruyama, Atsushi)

東京工業大学・生命理工学院・教授

研究者番号：40190566

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 30,800,000円

研究成果の概要(和文)：生体高分子は高分子鎖が厳密に折りたたまれ、時には多分子会合することで特定の構造を形成し、機能を発現する。したがって、生体高分子の構造形成を制御することで、生体高分子の機能を高めたり新たな機能性を付与したりすることが可能となる。申請者らは、生体高分子の構造形成におけるイオン基の効果に着目し、イオン性の合成高分子を利用した生体高分子の構造/機能制御を検討した。親水性の高分子として多糖を側鎖に配したカチオン性くし型共重合体は、負電荷を有する核酸やペプチドの折りたたみや自己組織化を促し、生体高分子の構造形成を介助する分子シャペロンやアニラーとして働き、それらの機能を顕著に高めることを見いだした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体高分子の構造形成を添加成分で制御する試みは内外で行われているが、イオン性相互作用に注目した例は、我々のグループが独自に開始し先進的である。特に、複数の構造間の転移や多分子からなるメソスケールにおよぶ組織化を介した機能創発まで睨みつつ制御した例は、他に皆無に等しい。一方、機能性核酸やペプチドは、医薬、ナノバイオ領域で一層の注目を浴びており、本研究の成果はその発展に貢献すると考えている。また、脂質は医薬、食品から化粧品まで広く応用されているが、その多くは脂質小胞を利用したものであり、新たに創成された二次元薄膜の脂質シートおよびその動的構造制御法は、脂質の医工学応用等にも様々な可能性を秘める。

研究成果の概要(英文)：Biological macromolecules must fold into native structures to gain functional activities. In living cells, proteins called molecular chaperones mediate productive folding by preventing undesired interactions and aggregation and by facilitating refolding of misfolded macromolecules into their bioactive forms. Inspired by natural molecular chaperones, artificial chaperones that mimic some features of their biological counterparts have been designed. In this study, we showed that ionic graft copolymers having water soluble side chains formed nano inter polyelectrolyte complexes with oppositely charged biomolecules, such as nucleic acids and peptides. The copolymers facilitated their folding and assembly into functional structures to enhance their functions and activities.

研究分野：生体機能性材料

キーワード：イオン性グラフト共重合体 高分子電解質複合体 核酸 ペプチド 脂質膜 ナノ会合体

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体高分子の機能発現には、その高次構造形成が重要な役割を果たす。さらに、高次構造の転移がシグナル伝達、物質輸送など高度な生体分子機能の基幹となっている。核酸は、リン酸アニオンを高密度に有する高分子電解質である。核酸が高次構造形成、たとえば 2 重らせん形成する際には、静電的な相互作用が強く影響する。一方、高分子電解質は反対符号の高分子電解質と安定な複合体を形成する。申請者は、核酸の高次構造形成を、高分子電解質複合体を利用し低濃度で効果的に制御することを目指し、カチオン性くし型共重合体を設計した。このようなカチオン性共重合体は、核酸間の静電反発を緩和し、2 重鎖核酸や 3 重鎖核酸を顕著に安定化することを見いだした。一般的に、ポリカチオンと DNA のようなポリアニオンから形成される高分子電解質複合体は、お互いに電荷を打ち消しあう形でコイル状態の溶存状態からコンパクトに凝縮し、凝集・不溶化する。一方で、このくし型共重合体は、豊富な親水性側鎖を有することで、凝縮を伴わない完全可溶性なナノ会合体を形成することを一分子観察法より見いだした。核酸ハイブリッド内で生ずるアニオン基間の静電反発を共重合体が遮蔽・緩和するのであれば、共重合体はハイブリッドの解離速度を抑制するはずであり、共重合体がハイブリッド形成速度を高める点は想定外であった。さらに検討した結果、共重合体は核酸鎖交換反応を 4 桁と著しく加速することが見いだされた。つまり、共重合体は、核酸塩基対の解離・再結合を活性化する構造転移触媒、いわゆる核酸シャペロンとして機能することが見いだされた。合成高分子により核酸シャペロン活性の再現は世界的にも初めての例であるが、その活性は天然の核酸シャペロンタンパク質よりも数百倍高く注目すべき点であった。

2. 研究の目的

生体高分子の機能発現には、その高次構造形成が重要な役割を果たす。さらに、高次構造の転移がシグナル伝達、物質輸送、物質合成などの高度な生体機能の基幹となっている。従って、高次構造の形成と構造間の転移を制御する方法論が、生体分子の効果的な活用不可欠になる。本研究課題では、申請者がカチオン性くし型共重合体と核酸とのナノ会合体形成で独自に見いだした核酸シャペロン活性発現機序を追求するとともに、その知見をタンパク質・ペプチド、生体膜の構造機能制御に普遍的に活かすべく系統的に研究を展開し、医工学デバイスの革新的発展に資する。生体高分子の機能を革新的に高めるナノ材料の設計とそれによる医工学デバイスの革新を目的とする。

3. 研究の方法

3.1 イオン性くし型共重合体(CCC)の合成

ポリリシン (PLL)、ポリオルニチン (POrn)、ポリアリルアミン(PAA)、ポリビニルアミン(PVAm)などの一級アミノ基を有する高分子に、デキストラン(Dex)あるいはポリエチレングリコール(PEG)のアルデヒド誘導体を還元アミノ化反応によりカップリングし、くし型共重合体を得た。共重合体は、イオン交換樹脂および透析により生成し、GPC および NMR で解析した。

3.2 くし型共重合体と核酸・ペプチドとの相互作用解析

くし型共重合体と核酸・ペプチドとの相互作用は、円二色性分散 (CD) スペクトル、蛍光相関分光光度スペクトル (FCS)、蛍光異方性測定、ゲル電気泳動法などにより解析した。機能性核酸として核酸論理ゲート、核酸酵素、機能性ペプチドとして膜活性ペプチドに注目した。

3.3 共重合体・ペプチド複合体による脂質膜構造制御

水和法あるいは逆送法により調製したジャイアントリポソームに、ペプチドおよび共重合体を順次あるいは同時に添加し、脂質構造の変化を共焦点レーザー走査顕微鏡で観察した。また、マイクロ流路上に、リポソームを固定化し、ペプチド、共重合体を注入し、脂質膜構造の変化を追跡した。

4. 研究成果

4.1 核酸シャペロンとしてのくし型共重合体

核酸は、遺伝物質としての役割に加え、1980 年代には酵素活性を持つ RNA 配列、リボザイム (Ribozyme) が見いだされ、さらに近年では、リボスイッチ (Riboswitch) が遺伝子発現を制御する受容体としての機能を果たす RNA として、またデオキシリボザイム (DNAzyme) が酵素活性を示す DNA 配列として報告されてきた。つまり、核酸もタンパク質のごとく様々な化学的活性を発現可能な素材として注目され、試験管内進化法の発展と相まって、多くの機能性核酸が取得されている。一方、二重らせん形成をはじめとして塩基配列特異的にかつ可逆的に構造形成は、ナノ構造体や分子マシンの素材としても注目され、研究が精力的に行われている。これら核酸機能にも折りたたみや自己組織化が欠かせない。したがって、核酸の構造形成を促す手法は、機能性核酸の発展に欠かせない。CCC は核酸の自己組織化構造である二重らせん、三重らせん および四重らせんの形成を促進し安定化する効果が見いだされており、機能性核酸の機能強化にも有用と考えられた。

アロステリック型の酵素は、酵素活性が第 3 物質により制御される酵素である。RNA を配列特異的に切断する核酸酵素にもアロステリック型核酸酵素 (MNAzyme、図 2a) がある。この酵素は、基質結合、触媒コア、標的結合の三つの核酸配列から構成され、標的核酸の存否により基質切断活性が制御される。遺伝子医薬としての応用に加え、標的核酸の存在を酵素活性によ

り増幅して検出できるため、核酸センサーとしても期待されている。いずれにせよ、活性の向上が不可欠であるが、特に一つの酵素が多数の基質を切断するターンオーバー活性とマイクロ RNA(miRNA) の様な短い標的に対する反応性の向上が課題となっていた。短い標的に対する反応性には、基質・酵素・標的から構成される複合体の安定化が必要となる。一方、ターンオーバー活性の向上には、生成物の酵素からの解離と基質の酵素への結合を速める必要があり、一般にこれらを同時に実現することは難しい。CCC は、核酸自己組織化のみならず核酸鎖の交換反応も迅速化することが見いだされており、MNAzyme の活性を高める上で相応しいと考えられた。実際、基質過剰条件下で MNAzyme 活性を調べた結果、くし型共重合体を反応系に加えるだけで二桁以上活性を高められる事がわかった (図 2b)。さらに、CCC は miRNA 標的に対する MNAzyme の活性も高められ、検出感度を 3 桁向上させることもわかった。一般に RNA の解析は、環境中に存在する RNA 分解酵素 (RNase) による分解に注意を払う必要がある。共重合体は、RNase から RNA の分解を保護し、RNase が混在しても MNAzyme のセンシング能を保持することも見いだされた。

核酸は、ナノメーターオーダーで緻密に構造が規制されたナノ構造体、構造変化がプログラムされたナノマシン、また分子コンピューターの素材としても注目され、精力的に研究が進められている。これらにも核酸の自己組織化特性が活用されており、ナノマシン、分子コンピューターの多くに核酸鎖の交換反応が利用している。Winfrey らにより緻密に工夫されたシーソー型核酸論理回路は (図 2a)、複数の鎖交換反応がカスケード的に連携し、二種の入力 (Input) の状況に応じて出力 (Reporter) を出すが、Threshold 核酸の量を変えることで、AND ゲートと OR ゲートの切替が出来る点で優れている。しかし、レスポンスの遅さが欠点となる (図 2b)。ここに CCC を添加すると、計算が 100 倍加速され、1~2 分で出力が得られた (図 2c)。DNA コンピューターも核酸分解酵素の影響を受けるが、共重合体が分解酵素から核酸回路を保護する機能も確認された。バイオテクノロジー分野への DNA コンピューターの応用を後押しする成果と考えている。

共重合体の有用性は、上述以外の種々の核酸解析、核酸酵素、核酸ナノマシンなどの機能化でも示された。

4.2 くし型共重合体による機能性ペプチドのシャペロニング

昨今、ペプチド医薬に対する期待が高まっている。ペプチドが機能を発現する上でも、その高次構造は重要な役割を果たす。ペプチドの構造形成には、疎水的な相互作用が欠かせないと考えられるが、一方で疎水性が高すぎると水溶性の低下、標的以外との非特異的な相互作用の増大など、弊害の原因になる。著者らは、核酸で得られた CCC の知見をペプチドに展開している。図 3a) に示す E5 ペプチドは、インフルエンザヘマアグルチニンタンパク質の膜活性ドメインを模倣した 20 アミノ酸残基からなる酸性ペプチドで、グルタミン酸残基を 5 つ含む。このペプチドは、中性ではグルタミン側鎖の負電荷によりランダムコイル状であるが、酸性 pH ではグルタミン側鎖のイオン解離が抑えられ、ヘリックス構造を形成する (図 3b)。この時

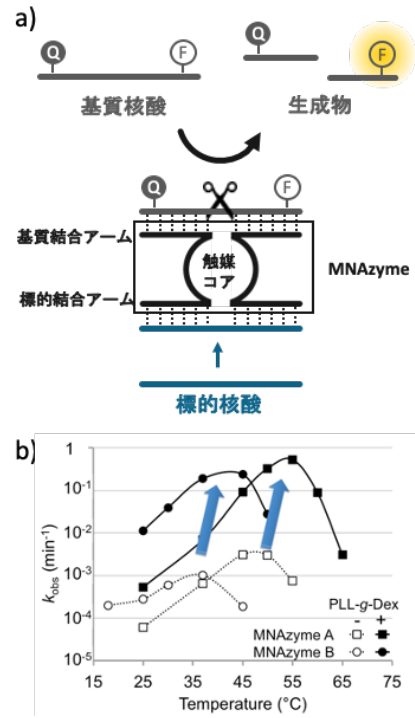


図 1 MNAzyme の構成 (a) とくし型共重合体による反応促進(b)

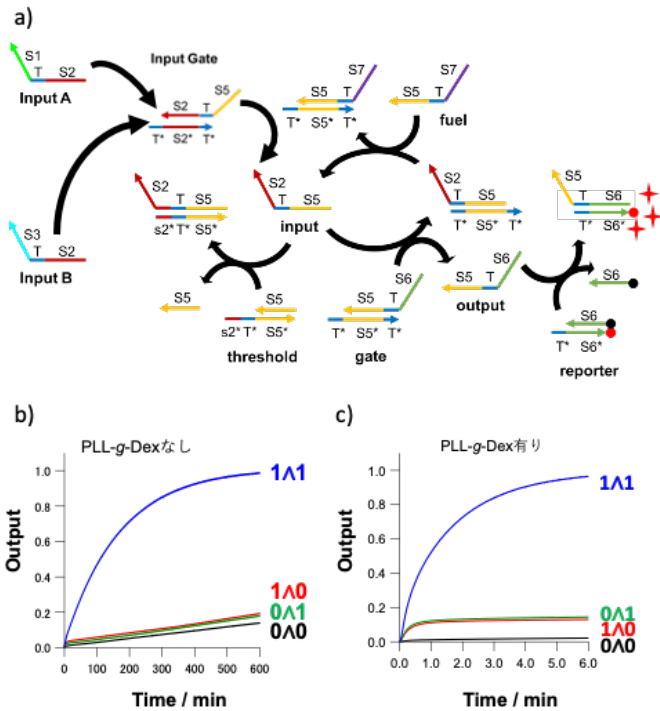


図 2 シーソー型核酸分子ゲート (a) とその共重合体不在下 (b) および存在下 (c) での応答

展開している。図 3a) に示す E5 ペプチドは、インフルエンザヘマアグルチニンタンパク質の膜活性ドメインを模倣した 20 アミノ酸残基からなる酸性ペプチドで、グルタミン酸残基を 5 つ含む。このペプチドは、中性ではグルタミン側鎖の負電荷によりランダムコイル状であるが、酸性 pH ではグルタミン側鎖のイオン解離が抑えられ、ヘリックス構造を形成する (図 3b)。この時

形成されるヘリックス構造は、ヘリックス軸に沿って親水性アミノ酸と疎水性アミノ酸が異方的に配置した両親媒性ヘリックスとなり、細胞膜を不安定化する膜活性を発現する。一方、E5 自体疎水性が高く、実際に E5 の溶液を酸性化すると凝集体が生成する。つまり、E5 の溶存性を保ちつつ構造形成を促す手法が E5 の機能強化に必要と考えられた。そこで、CCC による構造・溶存性の制御を試みた。中性 pH で E5 にポリアリルアミンを主鎖とする CCC (PAA-g-Dex) を添加すると、E5 はランダムコイルからヘリックスへと転移することが円二色性スペクトルより確認され、共重合体が E5 の負電荷間の反発を緩和し、ヘリックス形成を促進することがわかった (図 3c)。その際、凝集体は観察されず共重合体が E5 の溶存性を保持しつつ機能構造を取らせることが見いだされた。したがって、CCC は E5 の膜活性機能を高めることが期待された。実際、細胞膜に対する破壊活性を調べた結果、E5 が本来膜破壊活性を発現する低 pH でほとんど活性が見られない条件下、CCC と共に E5 を作用させると極めて強い膜破壊活性が見られた (図 3d)。さらに、CCC 存在下、中性においても活性が見られた。E5 の溶存性とヘリックス形成を共重合体が高めた結果と考えられるが、共重合体は E5 の活性を On-off するコファクターとして新たな可能性を示唆する。

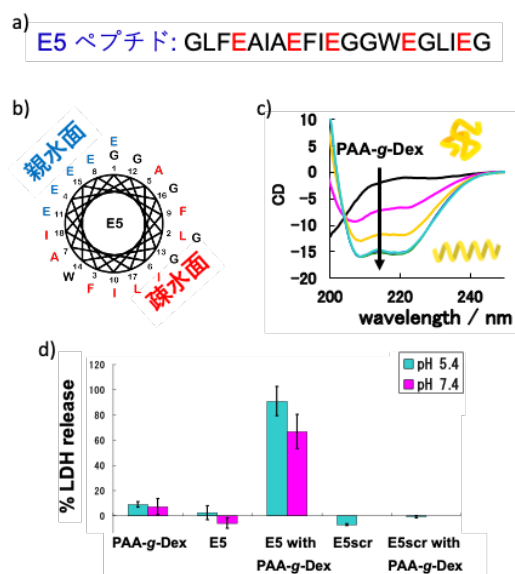


図 3 E5 ペプチド(a, b)とその構造©および活性 (d)に対する共重合体の効果

4.2 ポリカチオン-シャペロン型ペプチドシステムによる脂質膜構造の制御

前節で述べた CCC の E5 に対する効果は、想定以上に高く、その機構を詳細に検討する必要があった。まず、細胞膜モデルである脂質小胞に対して、共重合体・E5 複合体の効果を顕微鏡観察した。図 4a は共焦点レーザー顕微鏡による切片像であり、小胞は円状の像として観察される。この小胞の懸濁液に共重合体と E5 加えると、円状の像が全て消失し線状の像が主に観察された。共重合体・E5 複合体により小胞がシート状に展開されたことを示す。脂質分子は、疎水性部分をお互いに向けあるように二重膜を形成するが、シート状態ではその周縁部で脂質の疎水性部分と水が接触し、自由エネルギー的に不利となる。そのエネルギーロスを解消するために自発的に小胞に閉じ、安定化している。我々の観察は、その逆の過程であり、CCC・E5 複合体が何らかの形で脂質シートを小胞状態より安定化していることを示す。現在解析中であるが、両親媒性ヘリックスを形成する E5 が周縁部に疎水面を脂質側に向けて配向し、CCC が親水面のグルタミン酸残基との相互作用を介して E5 の集合を安定化しつつ、側鎖デキストラン鎖で水界面を安定化している (図 2b)) と推測している。数十ミクロンある脂質シート周縁部を安定化するには、数千以上の E5 や CCC が自己組織化する必要があり、超分子化学的観点からも興味深い。

E5 とカチオン性共重合体の複合体が脂質シートの形成および安定化に寄与しているとすれば、複合体を解離することで、シートは小胞へと復帰することが容易に推測される。そこで、CCC と E5 で形成されたシートに過剰量のアニオン性高分子を添加した。その結果、シートは小胞へと速やかに復帰し、1 分後には 100% の脂質が小胞として観察された。つまり、共重合体・E5 の活性の On・Off により小胞・脂質シート間の構造転移を

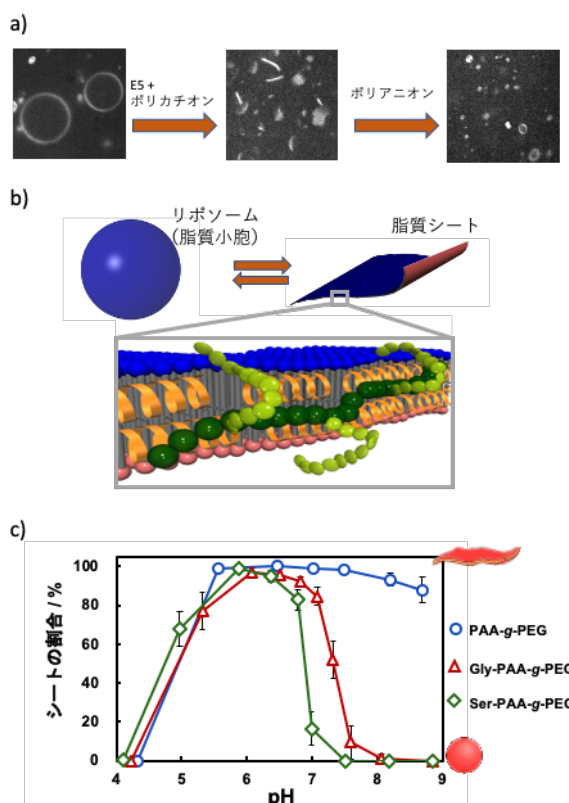


図 4 ペプチド・共重合体複合体による脂質膜の可逆的小胞・シート転移 (a) と複合体のシート安定化構造の推定図 (b)。pH 自律応答性脂質膜複合体(c)

定量的かつ可逆的に制御できることがわかった。同様の構造制御は、マイクロ流路上に固定した脂質膜でも可能であった。

脂質シートを定量的形成させ自立安定化させる手法はこれまで無く、本研究で得られた知見は、脂質材料として脂質シートの可能性を新たに提供する。さらに、可逆的な構造転移による新しい脂質デバイスの構築も期待される。pH (図 4c) や酵素等に応答し、構造転移を制御することも可能であり、脂質のライフサイエンス分野での可能性を飛躍的に高めるものと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計41件（うち査読付論文 39件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hanpanich Orakan, Miyaguchi Hitonari, Huang He, Shimada Naohiko, Maruyama Atsushi	4. 巻 39
2. 論文標題 Cationic copolymer-chaperoned short-armed 10 ² 23 DNAzymes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 156 ~ 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15257770.2019.1675168	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 Hanpanich Orakan, Oyanagi Tomoya, Shimada Naohiko, Maruyama Atsushi	4. 巻 225
2. 論文標題 Cationic copolymer-chaperoned DNAzyme sensor for microRNA detection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 119535 ~ 119535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2019.119535	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 Shimada Naohiko, Kinoshita Hirotaka, Umegae Takuma, Azumai Satomi, Kume Nozomi, Ochiai Takuro, Takenaka Tomoka, Sakamoto Wakako, Yamada Takayoshi, Furuta Tadaomi, Masuda Tsukuru, Sakurai Minoru, Higuchi Hideo, Maruyama Atsushi	4. 巻 31
2. 論文標題 Cationic Copolymer Chaperoned 2D ² 3D Reversible Conversion of Lipid Membranes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advanced Materials	6. 最初と最後の頁 1904032 ~ 1904032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adma.201904032	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 Ohshio Maho, Ishihara Kazuhiko, Maruyama Atsushi, Shimada Naohiko, Yusa Shin-ichi	4. 巻 35
2. 論文標題 Synthesis and Properties of Upper Critical Solution Temperature Responsive Nanogels	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 7261 ~ 7267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.9b00849	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 Masuda Tsukuru, Shimada Naohiko, Maruyama Atsushi	4. 巻 35
2. 論文標題 Liposome-Surface-Initiated ARGET ATRP: Surface Softness Generated by "Grafting from" Polymerization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 5581 ~ 5586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.9b00450	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 Sakamoto Wakako, Masuda Tsukuru, Ochiai Takuro, Shimada Naohiko, Maruyama Atsushi	4. 巻 5
2. 論文標題 Cationic Copolymers Act As Chaperones of a Membrane-Active Peptide: Influence on Membrane Selectivity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Biomaterials Science & Engineering	6. 最初と最後の頁 5744 ~ 5751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsbmaterials.8b01582	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 Kawai Kiyohiko, Maruyama Atsushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Kinetics of Photoinduced Reactions at the Single Molecule Level: The KACB Method	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry ? A European Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202000439	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 Hanpanich Orakan, Maruyama Atsushi	4. 巻 51
2. 論文標題 Cationic comb-type copolymer as an artificial chaperone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Polymer Journal	6. 最初と最後の頁 935 ~ 943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41428-019-0210-7	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 丸山厚	4. 巻 48
2. 論文標題 人工シャペロンとしての多糖グラフト高分子；核酸、ペプチド、脂質膜の構造機能・制御、糖鎖科学の最前線 合成から医薬への応用まで	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ファインケミカル	6. 最初と最後の頁 36-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 増田造、坂本和歌子、嶋田直彦、丸山厚	4. 巻 -
2. 論文標題 高分子複合体形成に基づくペプチドの活性化と脂質二重膜の2次元/3次元構造の操作	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 機能材料	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyata Takafumi, Shimada Naohiko, Maruyama Atsushi, Kawai Kiyohiko	4. 巻 24
2. 論文標題 Fluorescence Redox Blinking Adaptable to Structural Analysis of Nucleic Acids	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 6755 ~ 6761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201705668	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 Shimada Naohiko, Saito Ken, Miyata Takafumi, Sato Hiroki, Kobayashi Satoshi, Maruyama Atsushi	4. 巻 28
2. 論文標題 DNA Computing Boosted by a Cationic Copolymer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advanced Functional Materials	6. 最初と最後の頁 1707406 ~ 1707406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adfm.201707406	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 Masuda Tsukuru, Shimada Naohiko, Maruyama Atsushi	4. 巻 19
2. 論文標題 A Thermoresponsive Cationic Comb-Type Copolymer Enhances Membrane Disruption Activity of an Amphiphilic Peptide	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 1333 ~ 1339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.8b00197	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 Sato Hiroki, Shimada Naohiko, Masuda Tsukuru, Maruyama Atsushi	4. 巻 19
2. 論文標題 Allosteric Control of Peroxidase-Mimicking DNzyme Activity with Cationic Copolymers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 2082 ~ 2088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.8b00201	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 Zhang Ying, Lin Lin, Liu Liang, Liu Feng, Maruyama Atsushi, Tian Huayu, Chen Xuesi	4. 巻 201
2. 論文標題 Ionic-crosslinked polysaccharide/PEI/DNA nanoparticles for stabilized gene delivery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Carbohydrate Polymers	6. 最初と最後の頁 246 ~ 256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.carbpol.2018.08.063	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 該当する

1. 著者名 Shimada Naohiko, Sasaki Taira, Kawano Takakuni, Maruyama Atsushi	4. 巻 19
2. 論文標題 Rational Design of UCST-type Ureido Copolymers Based on a Hydrophobic Parameter	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 4133 ~ 4138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.8b01152	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 Guan Xiwen, Lin Lin, Chen Jie, Hu Yingying, Sun Pingjie, Tian Huayu, Maruyama Atsushi, Chen Xuesi	4. 巻 293
2. 論文標題 Efficient PD-L1 gene silence promoted by hyaluronidase for cancer immunotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 104 ~ 112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2018.11.022	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 該当する

1. 著者名 Cheng Bohao, Kashida Hiromu, Shimada Naohiko, Maruyama Atsushi, Asanuma Hiroyuki	4. 巻 55
2. 論文標題 Photo-regulatable DNA isothermal amplification by template-mediated ligation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 1080 ~ 1083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8cc09218d	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 Kuroyanagi Sotaro, Shimada Naohiko, Fujii Shota, Furuta Tadaomi, Harada Atsushi, Sakurai Kazuo, Maruyama Atsushi	4. 巻 141
2. 論文標題 Highly Ordered Polypeptide with UCST Phase Separation Behavior	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 1261 ~ 1268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.8b10168	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 Sato Hiroki, Shimada Naohiko, Masuda Tsukuru, Maruyama Atsushi	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Allosteric Control of Peroxidase-Mimicking DNAzyme Activity with Cationic Copolymers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.8b00201	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 Masuda Tsukuru, Shimada Naohiko, Maruyama Atsushi	4. 巻 19
2. 論文標題 A Thermoresponsive Cationic Comb-Type Copolymer Enhances Membrane Disruption Activity of an Amphiphilic Peptide	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 1333 ~ 1339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.8b00197	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 Shimada Naohiko, Saito Ken, Miyata Takafumi, Sato Hiroki, Kobayashi Satoshi, Maruyama Atsushi	4. 巻 28
2. 論文標題 DNA Computing Boosted by a Cationic Copolymer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advanced Functional Materials	6. 最初と最後の頁 1707406 ~ 1707406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adfm.201707406	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 Miyata Takafumi, Shimada Naohiko, Maruyama Atsushi, Kawai Kiyohiko	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Fluorescence Redox Blinking Adaptable to Structural Analysis of Nucleic Acids	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201705668	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 Kawai Kiyohiko, Miyata Takafumi, Shimada Naohiko, Ito Syoji, Miyasaka Hiroshi, Maruyama Atsushi	4. 巻 56
2. 論文標題 Single-Molecule Monitoring of the Structural Switching Dynamics of Nucleic Acids through Controlling Fluorescence Blinking	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 15329 ~ 15333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201708705	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 Cheng Bohao, Kashida Hiromu, Shimada Naohiko, Maruyama Atsushi, Asanuma Hiroyuki	4. 巻 18
2. 論文標題 Chaperone-Polymer-Assisted, Photodriven DNA Strand Displacement	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 1568 ~ 1572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201700202	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 Sato Hiroki, Shimada Naohiko, Maruyama Atsushi	4. 巻 25
2. 論文標題 Cationic comb-type copolymer promotes DNA assembly on gold nanoparticles while enhancing particle dispersibility	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Macromolecular Research	6. 最初と最後の頁 500 ~ 503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13233-017-5112-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 -

1. 著者名 畔柳 奏太郎, 丸山 厚, 嶋田 直彦	4. 巻 74
2. 論文標題 UCST型ウレイドポリマーの調製とバイオマテリアルへの展開	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 高分子論文集	6. 最初と最後の頁 250 ~ 256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1295/koron.2017-0007	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 Yamayoshi Asako, Miyoshi Daisuke, Zouzumi Yu-ki, Matsuyama Yohei, Ariyoshi Jumpei, Shimada Naohiko, Murakami Akira, Wada Takehiko, Maruyama Atsushi	4. 巻 121
2. 論文標題 Selective and Robust Stabilization of Triplex DNA Structures Using Cationic Comb-type Copolymers	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 4015 ~ 4022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.7b01926	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 A. Yamayoshi, D. Miyoshi, Y. Zouzumi, Y. Matsuyama, J. Ariyoshi, N. Shimada, A. Murakami, T. Wada, A. Maruyama	4. 巻 1221
2. 論文標題 Selective and robust stabilization of triplex DNA structures using cationic comb-type copolymer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Phys. Chem., B	6. 最初と最後の頁 4015-4022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.7b01926	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 W. Sakamoto, T. Ochiai, N. Shimada, A. Maruyama	4. 巻 17
2. 論文標題 Cationic copolymer augments membrane permeabilizing activity of an amphiphilic peptide	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Biomaterials Sci., Polym. Ed.	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09205063.2017.1293483	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 N. Shimada, M. Saito, S. Shukuri, S. Kuroyanagi, T. Kuboki, S. Kidoaki, T. Nagai, A. Maruyama	4. 巻 8
2. 論文標題 Reversible monolayer/spheroid cell culture switching by UCST-type thermoresponsive ureido polymers	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 ACS Appl. Mater. Interfaces	6. 最初と最後の頁 31524-31529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsami.6b07614	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 Y. Ueda, A. Maruyama, S. Nakano, N. Sugimoto, D. Miyoshi	4. 巻 17
2. 論文標題 Effects of TMAO and urea on DNA duplex and G-quadruplex	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci. & Tech. Adv. Mater.	6. 最初と最後の頁 753-759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14686996.2016.1243000	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 K. Saito, N. Shimada, A. Maruyama	4. 巻 17
2. 論文標題 Cooperative enhancement of deoxyribozyme activity by chemical modification and added cationic copolymer	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci. Tech. Adv. Mater.	6. 最初と最後の頁 437-442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14686996.2016.1208627	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 A. Fujihara, K. Itsuki, N. Shimada, A. Maruyama, N. Sagawa, T. Shikata, S. Yusa	4. 巻 54
2. 論文標題 Preparation of Ureido Group Bearing Polymers and Their Upper Critical Solution Temperature in Water	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J. Polym. Sci., Polym. Chem.	6. 最初と最後の頁 2845-2854
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pola.28183	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 N. Yamaguchi, Y. Zouzumi, N. Shimada, S. Nakano, N. Sugimoto, A. Maruyama, D. Miyoshi	4. 巻 52
2. 論文標題 A reversible B-A transition of DNA duplexes induced by synthetic cationic copolymers	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Chem. Commun.,	6. 最初と最後の頁 7446-7449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C6CC02237E	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 N. Shimada, H. Kinoshita, S. Tokunaga, T. Umegae, N. Kume, W. Sakamoto, A. Maruyama	4. 巻 218
2. 論文標題 Inter-polyelectrolyte nano-assembly induces folding and activation of functional peptides	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 J. Controlled Rel.	6. 最初と最後の頁 45-52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2015.10.001	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 K. Kawai, K. Higashiguchi, A. Maruyama, T. Majima	4. 巻 16
2. 論文標題 DNA microenvironment monitored by controlling redox blinking	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 BioPhysBio	6. 最初と最後の頁 3590-3594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cphc.201500793	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 J. Gao, N. Shimada, A. Maruyama	4. 巻 3
2. 論文標題 MNAzyme-catalysed nucleic acid detection enhanced by a cationic copolymer	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Biomater. Sci,	6. 最初と最後の頁 716-720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C4BM00449C	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 K. Kawai, A. Maruyama	4. 巻 51
2. 論文標題 Triple helix conformation-specific blinking of Cy3 in DNA	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 K. Kawai, A. Maruyama	6. 最初と最後の頁 4861-4864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C5CC00607D	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 Rudeejaronrungrit Krittika, Hanpanich Orakan, Saito Ken, Shimada Naohiko, Maruyama Atsushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Cationic copolymer enhances 8?17 DNAzyme and MNAzyme activities	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomaterials Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0BM00428F	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 Hanpanich Orakan, Maruyama Atsushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Artificial chaperones: From materials designs to applications	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 120150 ~ 120150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2020.120150	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26件 (うち招待講演 21件 / うち国際学会 15件)

1. 発表者名 丸山厚
2. 発表標題 人工シャペロン高分子：核酸、ペプチド、脂質の構造・機能強化
3. 学会等名 長崎大学医歯薬学総合研究科薬学系セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸山厚
2. 発表標題 しなやかな高分子複合体によるバイオ分子機能の強化と創発
3. 学会等名 首都大学東京応化コロキウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸山厚
2. 発表標題 人工シャペロン高分子による生体機能制御
3. 学会等名 三重大学工学研究科学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸山厚
2. 発表標題 人工シャペロン高分子の創製と生体分子機能制御
3. 学会等名 クラスター・概算合同シンポ (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Maruyama
2. 発表標題 Reversible vesicle-to-sheet transformation of lipid bilayer by polycation-chaperoned peptide systems
3. 学会等名 12th International Symposium on Nanomedicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsushi Maruyama
2. 発表標題 Functional Polymers for Biomolecular Engineering
3. 学会等名 International Conference on Advances in Polymer Science & Technology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsushi Maruyama
2. 発表標題 Rationale design of UCST-type ureido copolymers based on a hydrophobic parameter
3. 学会等名 6th International Biomaterials Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丸山厚
2. 発表標題 人工シャペロンの創製と生体分子機能制御
3. 学会等名 第67回高分子学会年次大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丸山厚
2. 発表標題 スマート造影剤のための高分子設計
3. 学会等名 「次世代MRI・造影剤」キックオフ国際シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 丸山厚
2. 発表標題 スマートバイオ材料としての尿素側鎖高分子
3. 学会等名 第12 回相模ケイ素・材料フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 丸山淳
2. 発表標題 合成高分子による機能性核酸・ペプチドの活性強化
3. 学会等名 第 2回メディショナルノテク研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 丸山淳
2. 発表標題 多糖グラフト高分子の生体機能性
3. 学会等名 第51回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Atsushi Maruyama
2. 発表標題 Soft polymer complexes to control biopolymer structures and functions
3. 学会等名 International Symposium on Nanomedicin(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤健、嶋田直彦、丸山厚
2. 発表標題 カチオン性くし型共重合体によるDNA論理ゲートの高速化
3. 学会等名 第65回高分子学会年次大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 坂本和歌子、久米希美、嶋田直彦、丸山厚
2. 発表標題 カチオン性くし型共重合体を用いた脂質膜破壊性ペプチドの活性制御
3. 学会等名 第65回高分子学会年次大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 畔柳奏太郎、嶋田直彦、丸山厚
2. 発表標題 シトルリンペプチドの不斉がUCST型相転移挙動にもたらす影響
3. 学会等名 第65回高分子学会年次大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Naohiko Shimada, Minako Saito, Atsushi Maruyama
2. 発表標題 Reversible monolayer/spheroid cell culture switching by UCST-type ureido polymers
3. 学会等名 第3回COINS国際シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Satomi Azumai, Naohiko Shimada, Atsushi Maruyama
2. 発表標題 Real time observation of lipid membranes morphological change induced by peptide/cationic polymer complex
3. 学会等名 第3回COINS国際シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Atsushi Maruyama
2. 発表標題 Polymer Materials to Enhance DNA and Peptide Functions
3. 学会等名 IUPAC-PSK40 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Atsushi Maruyama
2. 発表標題 Manipulation of lipid bilayer membranes by peptide/cationic copolymer complex
3. 学会等名 11th International Conference, Medical Applications of Novel Biomaterials and Nanotechnology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Atsushi Maruyama
2. 発表標題 Design of polymer materials to activate functional DNA and peptides
3. 学会等名 11th International Symposium on Polymers Therapeutics from Laboratory to Clinical Practice (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Atsushi Maruyama
2. 発表標題 Interpolyelectrolyte nanoassembly to engineer DNA, peptides, and lipids
3. 学会等名 Self-assembled Biofunctional Nanomaterials (#433), Pacificchem 2015 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Atsushi Maruyama
2. 発表標題 Enhancement of DNA enzyme activity by nano-assembling with cationic copolymers
3. 学会等名 Organic, Inorganic and Hybrid Nanoparticles: Synthesis, Characterization, and Applications (#23), Pacificchem 2015 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 丸山厚
2. 発表標題 バイオ分子の個性を輝かせるソフト高分子複合体
3. 学会等名 日本化学会コロイドおよび界面化学部会先端技術講座（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 丸山厚
2. 発表標題 新しい感温性バイオマテリアルとしての側鎖尿素高分子
3. 学会等名 附置研究所間アライアンスによるナノとマクロをつなぐ物質・デバイス・システム創製戦略プロジェクト（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Atsushi Maruyama
2. 発表標題 MNAzyme-catalyzed Nucleic Acid Detection Enhanced by a Cationic Copolymer
3. 学会等名 The 3rd China-Japan Symposium on Nanomedicine（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 核酸検出法	発明者 丸山厚、他	権利者 東京工業大学
産業財産権の種類、番号 特許、2020-048000	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 人工シャペロン分子及びこれを用いたタンパク質の品質管理法	発明者 丸山厚、他	権利者 東京工業大学
産業財産権の種類、番号 特許、2018 - 089359	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

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