

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02096

研究課題名(和文)多剤排出トランスポーターを回避する細胞膜透過ナノキャリアの創製

研究課題名(英文) Design of membrane permeated nanocarriers with avoiding drug-resistant transporters

研究代表者

森本 展行 (Morimoto, Nobuyuki)

東北大学・工学研究科・准教授

研究者番号：00313263

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：ミトコンドリアに局在する蛍光色素、ローダミンをスルホベタインポリマーに修飾することでポリマー自身もミトコンドリアへ局在化させるとともに、そのミトコンドリアの酵素活性を維持することに成功した。このポリマーに抗がん剤を修飾すると、単層培養細胞のみならず三次元培養したがん細胞凝集塊の内部に位置する細胞中にも拡散・局在化し、細胞凝集塊の効果的な成長抑制に成功した。一方でポリマー自身がミトコンドリアへと指向性を有する温度応答性スルホベタインポリマーの合成に成功し、温度応答性による細胞内局在の制御や抗がん剤のミトコンドリア送達に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞膜障害性を最低限にとどめ、膜透過を示すポリマーは極めて少数しか知られていない。その1つであるスルホベタインポリマーの構造と細胞機能について詳細に解析することは、ポリマーの高機能化・多機能化を導き多くの薬物のキャリアとして、また高分子医薬としての開発も期待される。さらに、本成果では三次元培養細胞に対する良好な透過・拡散・局在化を可能としたが、このことは三次元細胞凝集塊を用いた信頼性の高い創薬評価を一般化する技術となりうる。つまり社会的要請の強い動物実験の減数のみならず、開発期間の短縮・費用の抑制に伴う薬価の低減にも寄与するため、その社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：Sulfobetaine polymers were succeeded to localize in the mitochondria with maintaining the mitochondrial enzyme activity by conjugation with Rhodamine B, a fluorescent dye that localizes to mitochondria. Next, the anticancer drugs were conjugated the sulfobetaine polymers. The drug conjugated sulfobetaine polymers diffuses and localizes not only in monolayer cultured cells but also in cells located inside the 3D cell aggregates. The anti-cancer drug conjugated polymers exhibited the drug efficacy to the 3D cell aggregates. On the other hand, we succeeded to synthesize a novel temperature-responsive sulfobetaine polymers in which the polymer itself directivity localize to the mitochondria. Anticancer drugs were succeeded to deliver the mitochondria by conjugation with sulfobetaine polymer.

研究分野：ポリマーバイオマテリアル

キーワード：スルホベタインポリマー 薬物送達 細胞膜透過

1. 研究開始当初の背景

現在の医療において投薬治療はその基盤であるが、抗がん剤に対する末期がん・再発がん細胞、抗生物質に対する細菌などの薬剤耐性化が重大な問題となっている[1]。薬剤耐性菌による死亡者は年々増加し今後の爆発的増加も懸念されているため、根本的な解決が急務である。

ナノキャリアを用いたがん細胞内への薬物送達は、一般にエンドサイトーシスにより取り込まれる。この際エンドソームからの脱出が高いハードルとなるため、細胞質への到達が困難で、到達可能でも通常の場合、数時間を要する。その脱出能の改善のため、カチオン性膜透過ペプチド修飾ナノキャリアが多く設計されており、これにより細胞質への到達率は向上する。しかしペプチドの利用は高コストに加え生体への毒性発現の危険性も懸念されるため、その代替となる高機能なキャリアの開発が待たれている。

モノマー中に正負の荷電基を有したポリベタインの一種であるポリ[3-ジメチル(メタクリロイルオキシエチル)アンモニウムプロパンスルホン酸](PDMAPS)は、分子内および分子間で双極子-双極子相互作用により凝集する。申請者は、このPDMAPSをポリエチレングリコール(PEG)の導入によって凝集を制御して自己組織化させ、その構造や機能を報告してきた。一連の研究の中でPDMAPSとPEGのランダムコポリマー、P(DMAPS-PEGMA)をHeLa細胞に添加すると、毒性を示さずに細胞への速やかな(10分以内)取込みが生じ、細胞小器官も含め細胞内でほぼ一様に分布することを見いだした。また抗がん剤のドキソルビシン(Dox)を修飾すると主に核へ局在化してアポトーシスを誘導に成功し報告してきた。

2. 研究の目的

P(DMAPS-PEGMA)の速やかな膜透過性や小器官移行により、多剤排出トランスポーターからの回避と、薬剤の高分子化による排出抑制とから高い薬効発現を後押しする世界初のポリマーナノキャリアが創製できると考え、本申請研究では、薬物修飾後も高い細胞膜透過性や小器官移行性を保持したスルホベタインポリマーをベースとしたナノキャリアの開発を、実験的解析によるフィードバックからポリマーの構造最適化を試み、がん細胞に対する *in vitro* 評価を行う。

3. 研究の方法

(1) ローダミン B 修飾 P(DMAPS-PEGMA) の調製とがん細胞への移行および局在効果

水系溶媒中での可逆的付加開裂連鎖移動(RAFT)重合により P(DMAPS-PEGMA)およびアミノ基含有 P(DMAPS-PEGMA)を調製した。このポリマーの α 末端、 ω 末端、およびアミノ基含有ポリマーを用いてその側鎖にローダミン B (RhoB)をそれぞれ修飾した。HeLa細胞を 5×10^4 cells/mLの濃度で播種して24時間前培養した後、ポリマーの終濃度が1mg/mLとなるように溶解、血清存在下にて添加し、その直後からの経時変化およびポリマー添加1時間後の細胞内分布を共焦点レーザー顕微鏡により観察した。また、この時の細胞へのポリマー移行量をフローサイトメーター測定より定量し、ポリマー構造の影響について検討した。24時間後の細胞生存率をトリパンブルー法で算出するとともに、ミトコンドリア代謝活性をCCK-8アッセイにより評価した。

(2) 抗がん剤修飾 P(DMAPS-PEGMA) の三次元培養がん細胞凝集塊への添加効果

PEGMA組成が2.5 mol%、数平均分子量が 1.7×10^4 のP(DMAPS-PEGMA)の末端にドキソルビシン(Dox)、または17-AAGの修飾を行った。一方、がん細胞凝集塊はヒトグリオブラストーマ由来A-172細胞、およびヒト肝がん由来細胞株のHepG2細胞を 1.5×10^3 cells/wellで播種し、10%ウシ胎児血清を含む培養液中、37°C、5% CO₂条件下で4日間の前培養により調製した。これらの細胞凝集塊に対し、Dox修飾したP(DMAPS-PEGMA)を添加し、細胞凝集塊内へのポリマーの移行挙動を解析するとともに、細胞凝集塊中の細胞内分布について観察を行った。さらに、抗がん剤修飾ポリマーの添加による細胞凝集塊の成長阻害に与える効果を検討した。またMatrigel中に包埋したA-172細胞凝集塊へのポリマー添加からMatrigel中への浸潤挙動について評価した。

(3) 新規スルホベタインポリマーの設計と機能評価

側鎖長の異なる2種類のピリジニウム基含有スルホベタインメタクリルアミドモノマー(mPySMAAm, ePySMAAm)をメタクリル酸を出発物質として縮合、開環の2段階反応により合成した。これらのモノマーを水系溶媒中で可逆的付加開裂連鎖移動(RAFT)重合し、透析による精製から目的のポリマーを得た。得られたポリマーの上限臨界共溶温度(UCST)は、ポリマー溶液を1°C/minの加温条件下で紫外可視分光光度計により550 nmの濁度を測定し、その50%透過率を示す温度とした。次に、細胞毒性をCCK-8アッセイによりHeLa細胞を用いて評価した。重合の ω 末端をフルオレセイン、あるいは α 末端をドキソルビシンにより修飾したポリマーを血清存在下でHeLa細胞に添加し、その細胞内への移行挙動とその細胞内局在を共焦点レーザー顕微鏡により観察した。

4. 研究成果

(1) ローダミン B 修飾 P(DMAPS-PEGMA) の調製とがん細胞への移行および局在効果

RhoB とその構造類縁体はミトコンドリアに局在することが知られており、P(DMAPS-PEGMA)へと修飾することでポリマー共々ミトコンドリアへ局在しうると考え本研究を行った。HeLa 細胞に対し血清存在下においても RhoB 修飾 P(DMAPS-PEGMA) は直ちに細胞内へと移行することが確認された。ポリマーと Mitotracker®Green の共局在観察より、ポリマーは再現性良くミトコンドリアへの局在が確認された (Figure. 1)。この RhoB 修飾 P(DMAPS-PEGMA) の局在は、ポリマーの分子量、RhoB 修飾位置や末端の官能基構造、PEG 鎖の導入度 (10 mol%以下) に関わらずその移行と局在が認められた。さらにポリマー添加 24 時間後も細胞毒性は認められずにミトコンドリア内に残存し、かつそのミトコンドリア代謝活性は保持されていることを明らかとした。一方でポリマーへの RhoB の修飾位置により細胞への導入量は大きく異なり、特にポリマーの ω 末端に修飾したとき α 末端の 4 倍にも高くなることが確認され、薬物の修飾位置や修飾反応の選択から、より効果的な細胞内移行を達成しうることが明らかとなり、効率的な薬物送達キャリアの設計に際して重要な知見を得た。

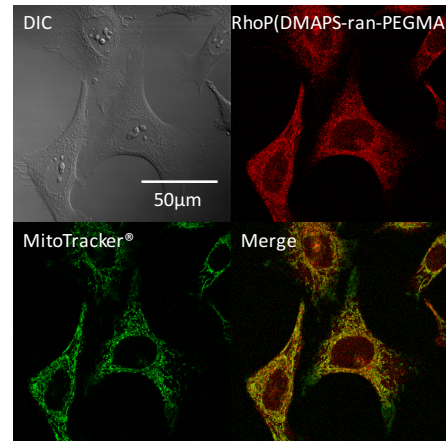


Figure 1. α 末端 Rho 修飾 P(DMAPS-PEGMA) の HeLa 細胞中での局在観察

(2) 抗がん剤修飾 P(DMAPS-PEGMA) の三次元培養がん細胞凝集塊への添加効果

細胞を三次元凝集塊として培養することは、細胞-細胞間接着が増強されるとともに生体内と近い微小環境を構築しうるため、その高い利用価値が示されている [2]。一方で三次元凝集塊中への薬物送達は一段と難易度が高くなる。低タンパク質吸着プレート上における 4 日間の前培養により、A-172 細胞および HepG2 細胞はいずれもおよそ 300 μm のほぼ球形のスフェロイドを形成した。これらのスフェロイドに血清存在下で Dox 修飾 P(DMAPS-PEGMA) を終濃度 0.1 mg/mL で添加した。A-172 スフェロイドにおいて、添加 10 分後にはすでにスフェロイド最表層から内部に向け細胞数層に渡り Dox 由来の蛍光が観察された。この蛍光は、時間経過とともにスフェロイド内部へと拡散していき、添加 60 分後にはスフェロイド中心部に位置する細胞からもその移行に伴う蛍光が認められた。一方で当モルの未修飾 Dox を添加した場合では、10 分後に最表層のスフェロイドから Dox 由来の蛍光は観察されるものの、その強度は Dox 修飾 P(DMAPS-PEGMA) と比較すると弱く、かつスフェロイド内への経時的な移行もわずかに認められるにとどまった。HepG2 スフェロイドに対しても凝集塊のサイズに由来すると考えられる拡散速度の違いはあるものの、Dox 修飾 P(DMAPS-PEGMA) ではおよそ 90 分後にはスフェロイド中心部から蛍光が観察されるのに対し、Dox 単独では表層での分布に留まっていた。Dox 添加後 4 時間での蛍光顕微鏡像の解析から、ポリマーへと修飾することでおよそ 8 倍量の Dox がスフェロイド表層に存在すると見積もられた。Dox 修飾 P(DMAPS-PEGMA) のスフェロイド中の細胞における局在を低分子蛍光プローブとの共局在から評価したところ、スフェロイドの表層、内部に存在する細胞に関わらずその多くがミトコンドリアに局在していることがわかった。一方で Dox は核に局在していた。次に Dox 修飾ポリマー添加によるスフェロイド成長阻害効果について検討した (Figure. 2)。Dox 添加後 10 日後の A-172 スフェロイドにおいて、未添加の場合その体積がおよそ 2.3 倍に成長する。Dox 濃度が 1 μM 以上の場合において有意な阻害効果が認められ、10 μM の濃度で添加した場合、2 日目以降から成長阻害の傾向が認められ、その後の成長を抑制することに成功した。一方で未修飾の Dox と比較した場合、その薬効はほぼ同程度であり、HepG2 スフェロイドにおいても同様の傾向が認められた。これは 1 細胞に対する薬物の濃縮の度合い、細胞内局在の部位による効果とともに、ポリマー修飾による薬効の低下が考えられた。そのため、細胞質やミトコンドリアで薬効を示すことが期待できる抗がん剤候補薬である 17-AAG を P(DMAPS-PEGMA) に修飾してこれらの細胞スフェロイドに添加した。その結果、いずれも細胞のスフェロイドに対しても 17-AAG 修飾 P(DMAPS-PEGMA) では、17-AAG と比較しておよそ 10 分の 1 の濃度で成長抑制効果が認められた。また A-172 スフェロイドの浸潤に対し

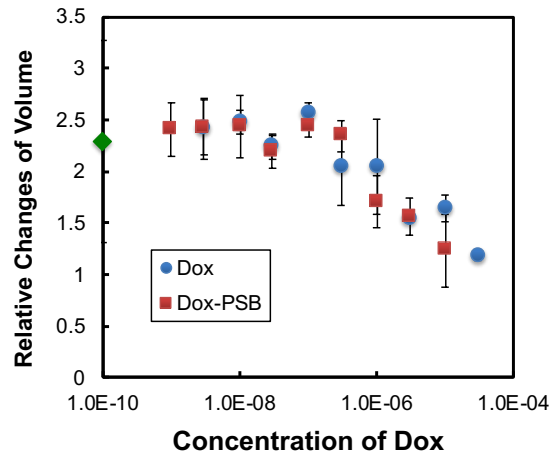


Figure 2. A-172 細胞三次元凝集塊のサイズ変化におよぼす Dox 修飾 P(DMAPS-PEGMA) の添加効果。ポリマー添加後 37°C、5%CO₂ 環境下で 10 日間培養後にサイズを計測して算出した

でも効果的に作用し、未処理の場合では Matrigel 包埋後 3 日で初期粒径の 15 倍もの浸潤面積を示すのに対し、17-AAG 修飾ポリマーを添加すると、30 nM の低濃度条件においても有意に浸潤抑制を示し、3 日後においても約 1.8 倍にとどめることに成功した。今後このポリマーの有するスフェロイド中の細胞への迅速な拡散・ミトコンドリアへの移行のメカニズムを明らかとし、その移行能を利用することで新奇な高分子医薬の創製につながると期待される。

(3) 新規スルホベタインポリマーの設計と機能評価

スルホベタインポリマーは、水中で上限臨界共溶温度 (UCST) 型の温度応答性を示す一方で、そのメカニズムより塩強度が増加するとその特性は消失する [3]。この温度応答性を生理塩強度での発現と細胞内での機能制御を目指し新規スルホベタインポリマーの設計を行った。ポリマー分子内、分子間での相互作用を強化するためメタクリルアミド主鎖を選択し、側鎖にはピリジニウムカチオンを主鎖から離れた位置へ導入した。ここでは側鎖のスペーサー長の異なるモノマー (mPySMAAm, ePySMAAm) (Figure. 3) を合成した。RAFT 重合時のモノマー/連鎖移動剤比を変化させることにより、数平均分子量 (M_n) が 1.0×10^4 から 4.3×10^4 の P(ePySMAAm)、また P(mPySMAAm) は $M_n = 2.4 \times 10^4$ までのホモポリマーを得た。P(ePySMAAm) ($M_n = 2.6 \times 10^4$) に対して溶液中の塩強度を NaCl によって変化させたところ、塩強度と UCST は高い相関を示したことから、UCST はポリマー側鎖間による双極子-双極子相互作用に起因することが確認された。この測定より 25°C での 50% 透過率となる臨界塩強度を求めると、108.0 mM と算出された。次にリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 中での UCST 評価を行った。各分子量の P(ePySMAAm) の測定結果を (Figure. 4) に示す。この溶液条件下では $M_n = 1.4 \times 10^4$ のとき UCST は認められなかった。これに対し分子量が増加すると、狭い温度範囲で UCST 挙動を示し、 $M_n = 2.6 \times 10^4$ でおよそ 11 °C、 $M_n = 3.3 \times 10^4$ で 21°C とその UCST は上昇したが、 $M_n = 4.3 \times 10^4$ では 23°C と上限値を有していることが示された。一方で P(mPySMAAm) では低分子量の 1.0×10^4 でも UCST が認められ、17°C、また 2.4×10^4 では 29°C と分子量で比較すると P(mPySMAAm) の方が高い UCST をもつことがわかったものの、その UCST はややブロードな温度範囲での転移挙動であった。これらの挙動は、PySMAAm 側鎖の形成する分子内塩が疎水的に働くとともに、P(mPySMAAm) の側鎖長が短い分、ポリマー鎖間における相互作用の安定化に寄与したと考えられた。

次に細胞毒性の評価を行ったところ、0.3 mg/mL 以下の条件でいずれのポリマーも 90 % 以上の高い生存率であり、低毒性であることを確認した。ポリマーの細胞添加後の共焦点レーザー顕微鏡観察から、添加直後よりポリマーの細胞内、さらにミトコンドリアへの移行が認められた。また UCST の効果を検討するため、UCST 上下の溶液環境となるよう塩強度を変化させたポリマー溶液を細胞に添加し、37°C、1 時間インキュベートした。その結果、UCST 以下となる塩強度ではミトコンドリアへ、UCST 以上では蛍光強度が増加し細胞内全体に分布していることが観察された。これらの挙動を基に、ドキシソルビシン修飾 P(ePySMAAm) を細胞へ添加したところ、ドキシソルビシンが主に集積する核ではなく、P(ePySMAAm) の特性に基づきミトコンドリアへと速い過程で局在した。このとき、長時間にわたりミトコンドリア中に局在したことから、ポリマーに修飾したドキシソルビシンがミトコンドリア DNA と相互作用していることが考えられた。さらにこの Dox 修飾ポリマーが細胞毒性を示したことから、ドキシソルビシンの薬理活性を保持していたと考えられた。このようなミトコンドリアへの選択的移行性を有したポリマーは、がん細胞への展開に加え、難病の多いミトコンドリア病の解析や創薬への展開が期待できる。

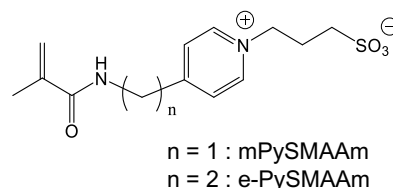


Figure. 3 mPySMAAm, ePySMAAm の化学構造式

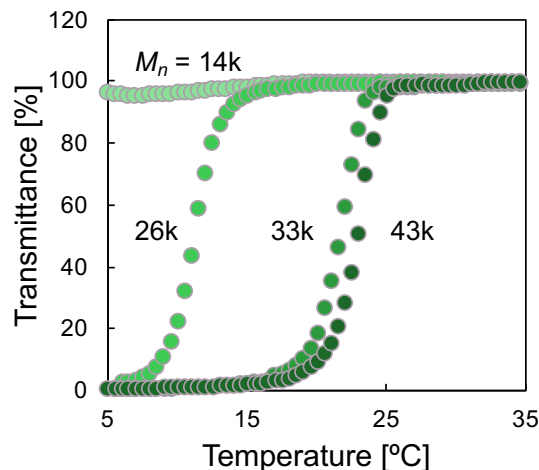


Figure 4. PBS 中における P(ePySMAAm) の UCST 挙動

<引用文献>

- [1] G. Szakács, J. K. Paterson, J. A. Ludwig, C. Booth-Genthe, M. M. Gottesman. Targeting multidrug resistance in cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 5, 219-234 (2006).
- [2] J. Friedrich, C. Seidel, R. Ebner, L. A. Kunz-Schughart. Spheroid-based drug screen: considerations and practical approach. *Nat. Protoc.* 4, 309-324 (2009).
- [3] V. Hildebrand, A. Laschewsky, M. Päch, P. Müller-Buschbaum, C. M. Papadakis. *Polym. Chem.* 8, 310-322 (2017).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Masae Takahashi, Hiroshi Matsui, Yuka Ikemoto, Makoto Suzuki, Nobuyuki Morimoto	4. 巻 9
2. 論文標題 Assessment of the VDW interaction converting DMAPS from the thermal-motion form to the hydrogen-bonded form	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13104
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-49352-1	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 Nobuyuki Morimoto, Yoshifumi Oishi, Masaya Yamamoto	4. 巻 221
2. 論文標題 The Design of Sulfobetaine Polymers with Thermoresponsiveness under Physiological Salt Conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Macromolecular Chemistry and Physics	6. 最初と最後の頁 1900429
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/macp.201900429	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. Morimoto, R. Takei, M. Wakamura, Y. Oishi, M. Nakayama, M. Suzuki, M. Yamamoto, F. M. Winnik.	4. 巻 8
2. 論文標題 Fast and effective mitochondrial delivery of -Rhodamine-B-polysulfobetaine-PEG copolymers.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1128-1128
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-19598-2	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

〔学会発表〕 計21件（うち招待講演 4件/うち国際学会 7件）

1. 発表者名 森本展行、西村伊織、山本雅哉
2. 発表標題 スルホベタインポリマー末端構造が細胞膜透過に与える影響
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 森本展行、大石佳史、山本雅哉
2. 発表標題 抗がん剤をコンジュゲートした細胞膜透過性ポリマーのがん細胞スフェロイドへの効果
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 Nobuyuki Morimoto, Yoshifumi Oishi, Masaya Yamamoto
2. 発表標題 Translocation of Doxorubicin modified sulfobetaine polymers into 3D tumor spheroids
3. 学会等名 The 2019 Controlled Release Society Annual Meeting & Exposition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森本展行、山本雅哉
2. 発表標題 スルホベタインポリマーによるスフェロイド内の細胞小器官選択的送達
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 Nobuyuki Morimoto, Masaya Yamamoto
2. 発表標題 Intracellular delivery to 3D cancer cell aggregates using sulfobetaine polymers
3. 学会等名 OKinawa colloids 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森本 展行、山本雅哉
2. 発表標題 抗がん剤修飾スルホベタインポリマーのグリオブラストーマスフェロイドに対する効果
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 Nobuyuki Morimoto, Yoshifumi Oishi, Masaya Yamamoto
2. 発表標題 Design of sulfobetaine polymers for mitochondrial delivery
3. 学会等名 Materials Research Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 アウリア ファドリナ、森 健、片山 佳樹、岸村 顕広、森本 展行、山本 雅哉
2. 発表標題 経粘膜薬物送達に向けたスルホベタインポリマーの浸透能力評価
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 森本展行・大石佳史・山本雅哉
2. 発表標題 新規スルホベタインポリマーの合成と細胞との相互作用解析
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 森本展行・山本雅哉
2. 発表標題 ミトコンドリアに局在する生体膜透過ポリマーの設計
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 森本展行・大石佳史・山本雅哉
2. 発表標題 UCST 型スルホベタインポリマーの設計と細胞との相互作用
3. 学会等名 第47回医用高分子シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuyuki Morimoto, Yoshifumi Oishi, Masaya Yamamoto
2. 発表標題 Design of poly(sulfobetaine) nanocarriers for mitochondrial delivery
3. 学会等名 2018 CRS Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本展行・大石佳史・山本雅哉
2. 発表標題 ミトコンドリア移行を目指した新規スルホベタインポリマーナノキャリアの開発
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 森本展行・大石佳史・山本雅哉
2. 発表標題 スルホベタインポリマーの肝細胞スフェロイドへの移行挙動解析
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 森本展行
2. 発表標題 バイオ操作技術への展開を目指した機能性スルホベタインポリマーの創製
3. 学会等名 高分子学会北陸地区高分子若手研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuyuki Morimoto
2. 発表標題 Sulfobetaine Polymers For Intracellular Delivery
3. 学会等名 China-Japan Joint Symposium on Biomaterials 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuyuki Morimoto
2. 発表標題 Design of sulfobetaine copolymer nanospheres for intracellular delivery
3. 学会等名 IUMRS-ICAM 2017（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nobuyuki Morimoto
2. 発表標題 Zwitterionic sulfobetaine copolymers for intracellular delivery
3. 学会等名 3rd International Conference on Bioinspired and Zwitterionic Materials (ICBZM2017) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森本展行、武井里歩、若村優、鈴木誠、山本雅哉
2. 発表標題 スルホベタインポリマーナノスフィアの構造と細胞膜透過特性
3. 学会等名 第66回高分子討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大石佳史、森本展行、山本雅哉
2. 発表標題 上限臨界共溶温度(UCST)を有する新規スルホベタインポリマーの創製
3. 学会等名 第66回高分子討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大石佳史、森本展行、山本雅哉
2. 発表標題 生体環境近傍でマルチ応答性を有する新規スルホベタインポリマーの創製
3. 学会等名 第39回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 三次元細胞凝集塊内導入剤	発明者 森本展行、山本雅哉	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-207787	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
研究 分 担 者	中山 勝文 (Nakayama Masafumi) (20453582)	立命館大学・薬学部・教授 (34315)	
研究 分 担 者	最上 譲二 (Mogami Joji) (70713022)	東北大学・工学研究科・助教 (11301)	