

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H03534

研究課題名(和文) 分子集合体型薬物ナノカプセルの内部物性制御に基づく体内動態制御

研究課題名(英文) Control of pharmacokinetic behaviors of self-assembly-based hollow nanocapsules by tuning of the physical properties of their fillings

研究代表者

岸村 顕広 (Kishimura, Akihiro)

九州大学・工学研究院・准教授

研究者番号：70422326

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、特にポリオンコンプレックス(PIC)型ベシクルPICsomeに焦点を絞り、検討を実施した。まず、架橋や化学修飾の併用などで物性の調節を行い、その評価を行った。特に、PIC膜のシリカハイブリッドの効用を明らかとした。この過程で、グアニジニウム基導入ポリカチオンを用いてアニオン性抗菌薬を用いてベシクルが作製可能であり抗菌薬送達法として有用であった。また、タンパク質含有ベシクルの物性検討の過程で、タンパク質濃縮コアを有するyolk-shell PIC構造体や多重膜PICsomeの作製法を世界に先駆けて発見した。この他、スルホベタインポリマーが粘膜組織透過性に優れることを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、分子集合体型薬物ナノカプセルとしてPICsomeに注目したが、他のナノカプセルでは実現が容易でない成果をあげられた。例えば、タンパク質の封入効率の大幅な向上、ユニラメラベシクルから二枚膜ベシクルを系全体で均一に作製できたこと、水溶性抗菌剤からベシクルが作製できたことなどが挙げられる。これらは疎水膜からなるリボソームなどのベシクルでは容易にできることではなく、今後の薬物送達システムの開発や、人工オルガネラ・人工細胞の開発でも重要な意味をもつ。また、これらの技術は、水系だけで操作できる部分がほとんどであるため、環境調和型技術として、幅広い産業で応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we focused on the polyion complex (PIC) vesicle PICsome. First, we evaluated the modulation of physical properties by combining cross-linking and chemical modification. In particular, the benefits of silica hybrids in PIC membranes were clarified. In this process, vesicles could be prepared with anionic antimicrobials using guanidinium-functionality-containing polycations and were useful as an antimicrobial drug delivery system. While investigating the properties of protein-containing vesicles, we discovered the world's first method for fabricating yolk-shell PIC, composed of a unilamellar PICsome and a protein-enriched core and multilamellar PICsomes. In addition, we found that sulfobetaine polymers have excellent permeability through mucosal tissues.

研究分野：化学

キーワード：PICsome ベシクル ポリオンコンプレックス Yolk-shell ドラッグデリバリーシステム ポリスルホベタイン 抗菌薬 タンパク質

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。

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

ドラッグデリバリーシステムの研究の進展にともない、様々な分子集合体型薬物ナノカプセルが開発されてきた。しかし、パフォーマンスに関する成果が多数報告される中、物性や設計に関する詳細な議論は不足しており、また、投与経路の拡大に関する議論も決して多くはなかった。特に、岸村らが発明をしたポリイオンコンプレックス型ベシクル PICsome については、その生体内での安定化手法も含めて開発が実施され、マウスなどの動物体内でも活用がはかられてきた。しかし、物性に関する多面的な情報は不足しており、投与経路も血中投与が中心であった。ゆえに、合理的な送達キャリアとしての設計に向けてはまだまだ手法の開発が必要と感じてきた。特に、タンパク質を充填して活用する手法を開発してきたが、タンパク質自体も取り扱いが難しく、検討要素は多いと経験的に感じていた。

2. 研究の目的

本研究では、多面的なアプローチの下、1.で示した諸問題を解決する鍵を得ることにチャレンジした。本研究では、3つの研究項目として、①内部物性を系統的に制御したベシクルの調製と物性評価、②血中投与後の体内動態評価、③粘膜組織での動態評価、を設定し、新たな材料設計法の指針をうることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ポリイオンコンプレックス (PIC) 膜内の架橋度の制御により膜の安定性・強度の異なるサンプルを調製し、その特性を評価した。続いて、PIC 膜の安定性を変化させる目的で、PIC 膜近傍でシリカのゾルゲル反応を起こすことでハイブリッド形成させる手法の検討を行った。グアニジニウム基を導入したポリカチオンを用いて PICsome 形成を検討し、コリスチン誘導体の薬剤、colistimethate sodium (CMS) を用いた検討を行った。また、高濃度のデキストラン存在下でベシクルの応答を見る実験を行った。

(2) 事前に PIC 膜を架橋した PICsome に対して、シトシンデアミナーゼ (CD) を封入する手法の検討を行った。合わせて、CD 封入 PICsome の機能評価を *in vitro*、*in vivo* にて実施した。また、特定の組成の PICsome をタンパク質存在下で形成させることを試み、タンパク質の PICsome 内への分布状況を調査した。

(3) 投与経路拡大に向けて、ポリスルホベタインを用いて、経粘膜投与に関連する試験を実施した。

4. 研究成果^[1-3]

(1) PICsome の物性評価と安定性向上

従来型の PICsome に対して動的な刺激を与えての物性評価を行った。特に、手軽に多検体の実験が可能な方法の確立を目指し、渦流攪拌下での評価、および、粘度を高めた条件での評価を行って検討した。その結果、渦流攪拌下での評価において、架橋度と粘性抵抗に対する安定性に顕著な相関があることが見いだされ、評価法として有用であることが明らかとなった^[4]。

PICsome をシリカハイブリッドについて、PIC 膜部分に無機物質としてシリケートを縮合させて充填させる手法を検討した。PIC ベシクルの架橋度と加えるシリケートの量を調製することで、膜のみにシリカを担持する手法とベシクル空隙内部までシリカを充填できることがわかった。さらに安定性や体内動態を評価したところ、シリカハイブリッドを行った場合にシリカ処理なしの場合に比べて顕著な血中循環能の改善が見られた^[5]。

次に、PIC 強度の向上に寄与することで知られるグアニジニウム基をカチオン源とするポリカチオンを用いて PICsome 調製を検討した。この過程で、低分子のポリアニオンでもベシクル形成が可能であることが見いだされた。特に、抗菌薬の切り札として知られるコリスチンを用いた PICsome が作製可能であり、抗菌薬のデリバリーに効果的であることを見出した^[6]。

次に、高濃度のデキストラン存在下での PICsome の安定性の調査をする傍ら、ユニラメラベシクルである PICsome を二枚膜化する方法を見出した。具体的には、分子量 1 万以上のデキストランを用いると二枚膜化した。また、分子量 10 万のデキストランについては、10 μM 以上で二枚膜化が起きた。このとき、二枚膜化挙動はベシクルの粒径に依存しており、10 μM のデキストランでは直径 300 nm 以上、30 μM 以上の濃度では、200 nm でも顕著な二枚膜化が確認された^[7]。

(2) タンパク質封入効率の改善と Yolk-shell PIC の発見

PICsome 機能の向上や物性の制御に向けて、タンパク質の封入効率改善に取り組んだ。従来法に基づく手法では、フィード量の 1%程度しか封入できなかったためである。それを改善するために、まず、「押し込み法」の開発を行った。これは部分的に架橋した PICsome を用いて、あとから比較的分子量の小さいタンパク質を封入する方法である。シトシンデアミナーゼについてこの手法を開発し、封入効率を約 44%まで向上させることができた^[8]。さらに、in vitro の試験により酵素活性を保っていることを確認し、抗がん剤 5-FU のプロドラッグである 5-FC を用いて担がんマウスの in vivo 実験を行ったところ、5-FU 単剤投与に比べて顕著ながん成長抑制効果を確認できた。

さらに、ボトムアップで単純な手法による効率的タンパク質封入を目指し、ポリマーとタンパク質の自己組織化を制御することにより、内部にコアを有するベシクルの開発に世界に先駆けて成功した^[9,10]。実際には、タンパク質を集積させたコアを有する yolk-shell (卵の黄身と殻) PIC 構造体の作製法を見出し、この手法を用いることで、フィード量に対して約 40-50%のタンパク質をベシクル内に自発的に取り込むことができた。また、beta-galactosidase などの酵素については、著しい活性の低下は見られなかった。さらにその特徴や形成メカニズムなどについて詳細に検討し、適用範囲や応用範囲の拡大に向けての種々の知見を得ることができた。

(3) スルホベタインポリマーを用いた経粘膜投与方法開発

PICsome の投与経路拡大に向けて、経粘膜投与の検討を行った。トランスウェルや経口投与の実験では、PICsome の架橋度を変えても経粘膜バリアの突破が難しかったため、細胞膜透過能や多細胞集団への迅速浸透能をもつスルホベタインポリマーの利用を検討した(東北大学(当時、現・島根大学) 森本展行先生との共同研究)。その結果、PICsome との併用では不十分な結果ではあったが、スルホベタインポリマー単剤では、優れた粘膜バリア突破が確認された^[11]。

以上のように、PICsome の今後の利用範囲拡大に役立つ、様々な設計指針を得ることができた。今後は、これらを活かしてより高機能な薬物送達デバイスを構築できるものと確信する。

<参考文献>

- [1] 岸村顕広、コロイドナノ材料を組み込むプラットフォームとしてのポリイオンコンプレックスナノ構造体～コアセルベートを中心に、*Colloid & Interface Communication*, **2021**, 46 (1), 26-29.
- [2] 岸村顕広、細胞機能編集に向けた人工オルガネラ創製へのチャレンジ、*YAKUGAKU ZASSHI*, **2021**, 141 (5), 625-633.
- [3] 岸村顕広、ポリイオンコンプレックスの設計とその作製過程の制御に基づく生体高分子包含高分子ベシクルの新展開、膜 (MEMBRANE), **2021**, 46 (5), 287-293.
- [4] 原口陽菜、2020 年度九州大学工学部物質科学工学科卒業論文、薬物送達キャリアとしての合理的なデザインに向けたポリイオンコンプレックスベシクル (PICsome) の機械的強度の評価。
- [5] チャン メンル、2020 年度九州大学大学院システム生命科学府修士論文、Development of Polyion Complex Vesicle Nanocarrier with Improved Performance by Silica Hybrid.
- [6] A. Ahmad, et al., Nanostructure Control of an Antibiotic-Based Polyion Complex Using a Series of Polycations with Different Side-Chain Modification Rates. *Macromol. Rapid Commun.*, **2022**, 43 (19), 2200316.
- [7] 丸山朋輝、2021 年度九州大学大学院システム生命科学府修士論文、Hierarchization of polyion complex vesicle for mimicry of cellular organelles.
- [8] A. Goto, et al., Increased Enzyme Loading in PICsomes Via Controlling Membrane Permeability Improves Enzyme Prodrug Cancer Therapy Outcome. *Polymers*, **2023**, 15 (6), 1368.

[9] 劉 一イ、2020 年度九州大学大学院システム生命科学府博士論文、ポリイオンコンプレックスベシクル系における 荷電比変更の効果とその応用。

[10] Y. Liu, et al., 論文投稿中。

[11] F. Aulia, 論文投稿準備中。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kishimura Akihiro	4. 巻 141
2. 論文標題 Challenges to Creation of Artificial Organelle for Effective Editing of Cell Function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 625 ~ 633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.20-00219-1	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 Kishimura Akihiro, Higuchi Yuriko	4. 巻 141
2. 論文標題 Cell Editing: Control of Cell Function Utilizing Biomaterials Based on Collaborative Researches between Medicine, Pharmaceutical Sciences, and Engineering	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 623 ~ 624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.20-00219-F	査読の有無 無
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 岸村顕広	4. 巻 46
2. 論文標題 ポリイオンコンプレックスの設計とその作製過程の制御に基づく生体高分子包含高分子ベシクルの新展開	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 膜 (MEMBRANE)	6. 最初と最後の頁 287 ~ 293
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 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 Ahmad Asmariah, Nii Teruki, Mori Takeshi, Katayama Yoshiki, Toyofuku Masanori, Kishimura Akihiro	4. 巻 43
2. 論文標題 Nanostructure Control of an Antibiotic Based Polyion Complex Using a Series of Polycations with Different Side Chain Modification Rates	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Macromolecular Rapid Communications	6. 最初と最後の頁 2200316 ~ 2200316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/marc.202200316	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 Goto Akinori, Anraku Yasutaka, Fukushima Shigeto, Kishimura Akihiro	4. 巻 15
2. 論文標題 Increased Enzyme Loading in PICsomes via Controlling Membrane Permeability Improves Enzyme Prodrug Cancer Therapy Outcome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Polymers	6. 最初と最後の頁 1368 ~ 1368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/polym15061368	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 Liu Yiwei, Maruyama Tomoki, KC Biplab, Mori Takeshi, Katayama Yoshiki, Kishimura Akihiro	4. 巻 50
2. 論文標題 Inducible Dynamic Behavior of Polyion Complex Vesicles by Disrupting Charge Balance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1034 ~ 1037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.210037	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 岸村顕広	4. 巻 46
2. 論文標題 コロイドナノ材料を組み込むプラットフォームとしてのポリイオンコンプレックスナノ構造体~コアセルベートを中心に	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Colloid & Interface Communication	6. 最初と最後の頁 26-29
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 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 Kim Beob Soo, Naito Mitsuru, Chaya Hiroyuki, Hori Mao, Hayashi Kotaro, Min Hyun Su, Yi Yu, Kim Hyun Jin, Nagata Tetsuya, Anraku Yasutaka, Kishimura Akihiro, Kataoka Kazunori, Miyata Kanjiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Noncovalent Stabilization of Vesicular Polyion Complexes with Chemically Modified/Single-Stranded Oligonucleotides and PEG-b-guanidinylated Polypeptides for Intracavity Encapsulation of Effector Enzymes Aimed at Cooperative Gene Knockdown	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 4365 ~ 4376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.0c01192	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 Kim Beob Soo, Naito Mitsuru, Kamegawa Rimpei, Kim Hyun Jin, Iizuka Ryo, Funatsu Takashi, Ueno Shingo, Ichiki Takanori, Kishimura Akihiro, Miyata Kanjiro	4. 巻 56
2. 論文標題 Photo-reactive oligodeoxynucleotide-embedded nanovesicles (PROsomes) with switchable stability for efficient cellular uptake and gene knockdown	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 9477 ~ 9480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0cc01750g	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 岸村 顕広	4. 巻 69
2. 論文標題 ポリイオンコンプレックス形成による簡便なポリマーナノ構造形成技術の開発と機能材料への応用	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 化学工業	6. 最初と最後の頁 329-335
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 -

〔学会発表〕 計88件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 25件)

1. 発表者名 岸村 顕広
2. 発表標題 自己組織化高分子半透膜からなるベシクルの開発と生体高分子デリバリーへの応用
3. 学会等名 日本膜学会第43年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fadlina Aulia, 松葉弘晃, 森健, 片山佳樹, 岸村顕広
2. 発表標題 細胞取り込み挙動の調節に向けたポリイオンコンプレックスナノ粒子の精密設計法の開発
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神澤大志, 丸山朋輝, 劉一イ, 宮田完二郎, 森健, 片山佳樹, 岸村顕広
2. 発表標題 二本鎖オリゴ核酸を用いたポリイオンコンプレックスFiberの作製と環境変化応答的な形態変化の解析
3. 学会等名 第58回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岸村顕広
2. 発表標題 生体高分子の会合と相分離挙動を制御するポリマーの開発とバイオマテリアルへの発展
3. 学会等名 第70回高分子討論会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Asmariah Ahmad, Takeshi Mori, Yoshiki Katayama, Masanori Toyofuku, Akihiro Kishimura
2. 発表標題 Development of short-peptide-antibiotic-based polyion complex nanostructure as a novel vehicles for antibiotic delivery
3. 学会等名 第70回高分子討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丸山朋輝, 劉一イ, 森健, 片山佳樹, 岸村顕広
2. 発表標題 細胞内オルガネラを模倣したポリイオンコンプレックス餅子くるの階層化
3. 学会等名 第70回高分子討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神澤大志, 丸山朋輝, 劉一イ, 新居輝樹, 宮田完二郎, 森健, 片山佳樹, 岸村顕広
2. 発表標題 オリゴ核酸を用いたポリイオンコンプレックス材料の環境応答的な構造発展の解析
3. 学会等名 第70回高分子討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神澤大志, 丸山朋輝, 劉一イ, 新居輝樹, 宮田寛二郎, 森健, 片山佳樹, 岸村顕広
2. 発表標題 ポリイオンコンプレックス形成の伴う分子集合挙動の制御に基づく新規オリゴ核酸高次構造体の構築
3. 学会等名 第15回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丸山朋輝, 森健, 片山佳樹, 岸村顕広
2. 発表標題 浸透圧下における粘弾性ベシクルの構造変化解析
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安達翔哉・丸山朋輝・森 健・片山佳樹・岸村顕広
2. 発表標題 分子設計に基づくポリイオンコンプレックスベシクルの二枚膜化挙動制御
3. 学会等名 日本化学会秋期事業 第11回 CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丸山朋輝、森健、片山佳樹、岸村顕広
2. 発表標題 Morphological deformation of viscoelastic vesicles under osmotic stress
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岸村 顕広
2. 発表標題 ポリイオンコンプレックス形成に基づく分子濃縮を利用した階層構造制御
3. 学会等名 高分子学会九州支部大学間連携フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Asmariah Ahmad, Takeshi Mori, Yoshiki Katayama, Akihiro Kishimura
2. 発表標題 Self-assembly of Short Peptide Antibiotic with a Series of PEGylated Cationic Bearing Guanidinium Moieties for Development of Novel Nano-vehicles for Antibiotics
3. 学会等名 MRM2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fadlina Aulia, Hiroaki Matsuba, Teruki Nii, Takeshi Mori, Yoshiki Katayama, Akihiro Kishimura
2. 発表標題 Development of tunable functional group and morphology of polyion complex particles to modulate cellular uptake behaviour in different cell lines
3. 学会等名 MRM2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroshi Kamizawa, Tomoki Maruyama, Yiwei Liu, Teruki Nii, Kanjiro Miyata, Takeshi Mori, Yoshiki Katayama, Akihiro Kishimura
2. 発表標題 Fabrication of polyion complex fiber using double-stranded oligonucleotide and analysis of structural development in response to environmental changes
3. 学会等名 MRM2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akihiro Kishimura, Takumi Egashira, Rento Ota, Takeshi Mori, Yoshiki Katayama
2. 発表標題 Development of environment-sensitive reservoir of nano-carriers utilizing block-copolymer-based complex coacervates for sustainable release of biomacromolecules
3. 学会等名 Pacifichem2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoki Maruyama, Takeshi Mori, Yoshiki Yatayama, Akihiro Kishimura
2. 発表標題 Shape transformation of polyion complex vesicle under osmotic stress
3. 学会等名 Pacifichem2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岸村顕広
2. 発表標題 人工オルガネラ・人工液滴創出技術に基づく細胞機能制御・人工細胞構築への挑戦
3. 学会等名 JST CRDS 俯瞰ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ファドリナ アウリア、新居輝樹、森健、片山佳樹、岸村顕広
2. 発表標題 マクロファー지를標的化可能なポリイオンコンプレックス(PIC)ナノ粒子がその分極状態に与える影響
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神澤大志、丸山朋輝、劉一イ、新居輝樹、宮田完二郎、森健、片山佳樹、岸村朗寛
2. 発表標題 高分子濃厚相形成を基点とするポリイオンコンプレックス新規高次構造体の構築と解析
3. 学会等名 第71回高分子学会年次大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田拓実、丸山朋輝、Biplab KC、新居輝樹、森 健、片山佳樹、岸村顕広
2. 発表標題 ポリマー間相互作用に基づいた相分離による新規ポリイオンコンプレックス構造体の開発
3. 学会等名 第59回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 劉 一イ、片山佳樹、森 健、岸村 顕広
2. 発表標題 Formation and structure control of a protein-loaded yolk-shell polyion complex
3. 学会等名 IUMRA-ICYRAM 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fadlina Aulia, Teruki Nii, Takeshi Mori, Yoshiki Katayama, Akihiro Kishimura
2. 発表標題 Tuning of polyion complex(PIC) properties for effective modulation of cellular uptake behaviors of PIC-based nanoparticles having different block copolymer compositions and chemical modifications on charges functionality
3. 学会等名 IUMRA-ICYRAM 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fadlina Aulia, Hiroaki Matsuba, Teruki Nii, Takeshi Mori, Yoshiki Katayama, Akihiro Kishimura
2. 発表標題 Development of polypeptide-based polyion complex (PIC) nanoparticles with tunable physicochemical nature for selective cellular interaction and manipulation of cellular function
3. 学会等名 第71回高分子討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fadlina Aulia, Teruki Nii, Takeshi Mori, Yoshiki Katayama, Kishimura Akihiro
2. 発表標題 Application of sulfobetaine-type zwitterionic polymer for drug absorption enhancer in transmucosal drug delivery
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 丸山朋輝、劉一イ、森健、片山佳樹、岸村顕広
2. 発表標題 ポリイオンコンプレックス形成に基づくタンパク質内包自己組織化Yolk-shell構造体のサイズ制御
3. 学会等名 第69回高分子学会年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丸山朋輝、劉一イ、森健、片山佳樹、岸村顕広
2. 発表標題 Osmotic Pressure-induced Multilamellar Structure Formation Based On Protein-Encapsulated Yolk-shell Structure
3. 学会等名 第20回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岸村 顕広、劉 一イ、丸山 朋輝、森 健、片山 佳樹
2. 発表標題 ユニークなタンパク質カプセル化手法としてのPIC yolk-shell構造体の開発
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 Fadlina Aulia、森本 展行、山本 雅哉、森 健、片山 佳樹、岸村 顕広
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 第36回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岸村顕広、劉一イ、丸山朋輝、神澤大志、森健、片山佳樹
2. 発表標題 ベシクル型コンパートメント内へのタンパク質集積に基づくyolk-shell型構造体の形成
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 丸山 朋輝、劉 一イ、森 健、片山 佳樹、岸村 顕広
2. 発表標題 タンパク質内包自己組織化Yolk-shell型構造体の多重膜化
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 丸山 朋輝、劉 一イ、森 健、片山 佳樹、岸村 顕広
2. 発表標題 浸透圧ショックにより誘起されるポリオンコンプレックスベシクルの多重膜化
3. 学会等名 第69回高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丸山朋輝、劉一イ、森健、片山佳樹、岸村顕広
2. 発表標題 浸透圧ショックによる多重膜ポリオンコンプレックスベシクルの形成
3. 学会等名 2020年日本化学会九州支部秋期研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岸村 顕広
2. 発表標題 Development of novel polyioncomplex systems for protein delivery and encapsulation
3. 学会等名 VANJ Conference 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丸山 朋輝、劉 一イ、森 健、片山 佳樹、岸村 顕広
2. 発表標題 一重膜ポリイオンコンプレックスベシクルの多重膜構造への変形
3. 学会等名 第30回日本MRS年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丸山朋輝・劉一イ・森健・片山佳樹・岸村顕広
2. 発表標題 ポリイオンコンプレックスベシクルの多重膜化とその形成挙動の解析
3. 学会等名 令和二年度九州地区高分子若手研究会・冬の講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岸村 顕広
2. 発表標題 分子濃縮系としての生命現象を扱う分子集合体科学への挑戦
3. 学会等名 第30回格子欠陥フォーラム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 劉一イ、森健、片山佳樹、岸村顕広
2. 発表標題 タンパク質を内部に集積可能な高分子中空カプセルの開発
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 劉一イ、森健、片山佳樹、岸村顕広
2. 発表標題 ポリイオンコンプレックス形成を活用したタンパク質捕捉基盤としてのyolk-shell構造の開発とその形成メカニズム解明
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 岸村顕広、KC BiLab、劉一イ、江頭巧、森健、片山佳樹
2. 発表標題 細胞内濃厚環境超越に向けた高分子デザインとタンパク質濃縮
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 Akihiro Kishimura
2. 発表標題 Control of the Formation Process of Polypeptide Self-assemblies for Understanding Complex Biological Systems: From Nanophysiology to Artificial Cells
3. 学会等名 Japan-Britain Joint Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸村顕広
2. 発表標題 デザインできる細胞質模倣溶媒の開発と人工細胞への挑戦
3. 学会等名 第19回発動分子科学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akihiro Kishimura
2. 発表標題 Block-copolymer-based polyion complex nanostructures as a platform for incorporation of colloidal nanomaterials
3. 学会等名 Okinawa Colloids 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yiwei Liu, Takeshi Mori, Yoshiki Katayama, Akihiro Kishimura
2. 発表標題 Formation of yolk-shell structure based on self-assembly of polyions and proteins
3. 学会等名 Okinawa Colloids 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fadlina Aulia, Hiroaki Matsuba, Ikuhiko Nakase, Takeshi Mori, Yoshiki Katayama, Akihiro Kishimura
2. 発表標題 Control of cellular uptake behavior based on tuning of structure and physical properties of PEGylated polyion complex and its application
3. 学会等名 Okinawa Colloids 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akihiro Kishimura
2. 発表標題 Block-copolymer-based polyion complex nanotechnology as a platform for biomedical applications
3. 学会等名 China-Japan-Singapore Joint Symposium on Supramolecular Systems and Optoelectronic Functions (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸村顕広
2. 発表標題 細胞機能編集に向けた人工オルガネラ創製へのチャレンジ
3. 学会等名 日本薬学会第140年会（京都）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岸村顕広
2. 発表標題 ポリイオンコンプレックスの設計に基づく生体材料・生体環境模倣材料の開発
3. 学会等名 高分子学会九州支部女性研究者創発フォーラム・DDS材料の最前線（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Akihiro Kishimura
2. 発表標題 Block-copolymer-based polyion complex nanotechnology as a platform for biomedical applications
3. 学会等名 University of Twente Seminar（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akihiro Kishimura
2. 発表標題 Development of biomedical and biomimetic materials utilizing polyion-complex-based nanofabrication techniques
3. 学会等名 Makromolekulares Kolloquium - Seminar _ber chemische Technologie（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 BiPlab.K.C, T.Mori, Y.Katayama, A.Kishimura
2. 発表標題 Introduction of Charge Heterogeneity in Di-block Copolymer for Effective Protein Sequestration in Coacervates
3. 学会等名 第24回日本化学会九州支部・韓国化学会釜山支部合同セミナー（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takumi Egashira, Takeshi Mori, Yoshiki Katayama, Akihiro Kishimura
2. 発表標題 vIncorporation of Metal Nanoparticles into Complex Coacervates Nano-Architectures and Their Release via Structural Transformation
3. 学会等名 第24回日本化学会九州支部・韓国化学会釜山支部合同セミナー（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 BiPlab K C, Takeshi Mori, Akihiro Kishimura, Yoshiki Katayama
2. 発表標題 Synthetic complex coacervate to sequester functional proteins: A synthetic model for intracellular phase separation
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fadlina Aulia, Morimoto Nobuyuki, Mori Takeshi, Katayama Yoshiki, Kishimura Akihiro
2. 発表標題 Development of cell penetrating materials for transmucosal drug delivery
3. 学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸村顕広、KC Biplab、太田廉人、江頭巧、森健、片山佳樹
2. 発表標題 ポリペプチド由来コンプレックスコアセルベートを用いたタンパク質の液滴内集積
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 チャン孟儒, 岸村顕広, 森健, 片山佳樹, 宮田完二郎
2. 発表標題 Development of silica hybrid polyion complex nanocarrier for functional enrichment
3. 学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江頭巧、濱田裕次郎、森 健、片山佳樹、岸村 顕広
2. 発表標題 ナノ構造化コンプレックスコアセルベートを基盤とした金属ナノ粒子の空間配置制御
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 江頭巧、濱田裕次郎、森 健、片山佳樹、岸村 顕広
2. 発表標題 ナノ構造化コアセルベートへの部位特異的な金属ナノ粒子の内包と機能評価
3. 学会等名 第9回 CSJ化学フェスタ 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Biplab K C, Takeshi Mori, Akihiro Kishimura, Yoshiki Katayama
2. 発表標題 Polypeptide based complex coacervate as biomimetic material to sequester biomolecules via rational design of polymeric sidechain
3. 学会等名 Okinawa Colloids 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Egashira, T. Mori, Y. Katayama and A. Kishimura
2. 発表標題 Release of Metal Nanoparticles as Micelles from Complex Coacervates Nano-Architectures
3. 学会等名 Okinawa Colloids 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 チャン メンル、宮田完二郎、森健、片山佳樹、岸村顕広
2. 発表標題 ポリイオンコンプレックスナノカプセルに基づくアミノ基の促進した機能強化シリカハイブリッドの開発
3. 学会等名 第29回日本MRS年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江頭巧、森 健、片山佳樹、岸村 顕広
2. 発表標題 マイクロ相分離構造体を基盤とした高分子ミセルの制御放出が可能な温度応答性徐放性担体の設計
3. 学会等名 第29回日本MRS年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Biplab K C, Takeshi Mori, Akihiro Kishimura, Yoshiki Katayama
2. 発表標題 Protein Sequestration in Synthetic Di-block-copolymer-based Complex Coacervate by Mimicking Intracellular Phase Separation
3. 学会等名 the 18th Asian Chemical Congres
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 MengJu Chan, Kanjiro Miyata, Takeshi Mori, Yoshiki Katayama, Akihiro Kishimura
2. 発表標題 Facile Fabrication of Silica-Hybrid Polyion Complex Nano-Vesicles and Its Function Enhancement
3. 学会等名 the 18th Asian Chemical Congres
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（京都）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岸村顕広
2. 発表標題 自己組織化中空高分子カプセルPICsomeの作製とその応用
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会・シンポジウム1「DDSのためのバイオマテリアル設計」（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akihiro Kishimura
2. 発表標題 Polymer-nanobiotechnology for Utilization of Proteins Toward Biomedical Applications.
3. 学会等名 The 35th International Conference of Photopolymer Science and Technology (ICPST-35) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岸村 顕広
2. 発表標題 ナノ材料を接着して組み上げる高分子テクノロジー
3. 学会等名 日本接着学会東北支部講演会2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 劉 一イ、濱田 祐次朗、森 健、片山佳樹、岸村 顕広
2. 発表標題 ポリイオンコンプレックス形成に基づくタンパク質内包自己組織化yolk-shell構造の開発
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 江頭巧、濱田祐次朗、森健、片山佳樹、岸村顕広
2. 発表標題 ABAおよびAB型ブロック共重合体混合系を用いたナノ構造化コアセルベートの作製とナノ構造の温度依存性評価
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 濱田祐次朗、江頭巧、檜垣勇次、小椎尾謙、高原淳、森健、片山佳樹、岸村顕広
2. 発表標題 ABAトリブロック共重合体を用いたナノ構造化ポリイオンコンプレックス(PIC)材料への金属ナノ粒子内包と粘弾性評価
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 松葉弘晃、中瀬生彦、森 健、片山佳樹、岸村顕広
2. 発表標題 標的組織送達後の機能発現に向けたPEG化ポリイオンコンプレックスナノ粒子の細胞吸着・取り込み原理の解明とその積極的活用
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 江頭巧、森 健、片山佳樹、岸村 顕広
2. 発表標題 高分子ミセルの放出が可能な温度応答性徐放担体設計の新手法
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 劉 一イ、森 健、片山佳樹、岸村 顕広
2. 発表標題 高効率にタンパク質内包が可能なポリイオンコンプレックスyolk-shell構造体の開発
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 江頭巧、濱田裕次朗、森 健、片山佳樹、岸村 顕広
2. 発表標題 ポリイオンコンプレックスの温度応答的ネットワーク化とその可逆性を利用した磁性ナノ粒子の取り込み・放出制御
3. 学会等名 第55回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yiwei Liu, Takeshi Mori, Yoshiki Katayama, Akihiro Kishimura
2. 発表標題 Development of Enzyme-loaded Yolk-shell Polyion Complexes with Enhanced Encapsulation Efficiency
3. 学会等名 International Conference on Medicinal Chemistry & Drug Design (Medicinal Chemistry-2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroaki Matsuba, Ikuhiko Nakase, Takeshi Mori, Yoshiki Katayama, Akihiro Kishimura
2. 発表標題 Utilization of dynamic response of polyion complex for enhancing cell-communication function of nanomedicine
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 Takumi Egashira, Takeshi Mori, Yoshiki Katayama, Akihiro Kishimura
2. 発表標題 Thermo-responsive structural transition of nano-structured polyion complexes using ABA- and AB-type block copolymers
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 BiPlab K.C, Takeshi Mori, Yoshiki Katayama, Akihiro Kishimura
2. 発表標題 Sequestration of biomolecules into diblock-copolymer-based coacervate through chemical modification of polyelectrolyte sidechain
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 劉 一イ、森 健、片山佳樹、岸村 顕広
2. 発表標題 タンパク質を中空カプセル内に蓄積するyolk-shell型ポリオンコンプレックスの開発
3. 学会等名 第28回日本MRS年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江頭巧、森 健、片山佳樹、岸村 顕広
2. 発表標題 温度上昇によるポリオンコンプレックスネットワークの構築とマイクロ相分離構造の発現
3. 学会等名 第28回日本MRS年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江頭巧、森 健、片山佳樹、岸村 顕広
2. 発表標題 温度応答的な構造変換に基づいたポリオンコンプレックス材料への金属ナノ粒子取り込みと放出
3. 学会等名 第28回日本MRS年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Biplab K C, Takeshi Mori, Akihiro Kishimura, Yoshiki Katayama
2. 発表標題 Functionalization of polyelectrolyte side chains via chemical modification for effective sequestration of biomolecules into diblock-copolymer-based complex coacervate
3. 学会等名 第28回日本MRS年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岸村 顕広
2. 発表標題 相分離挙動の制御によるナノ構造体の作製とその活用
3. 学会等名 理研 - 九大 ナノデバイス工学分野連携ワークショップ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岸村 顕広, 江頭 巧, 森 健, 片山 佳樹
2. 発表標題 コアセルヘートを基盤とする薬物担体開発(1): シリンダー型ナノ構造を有するポリマー-徐放基材の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ケーシー ビプラブ, 森 健, 片山 佳樹, 岸村 顕広
2. 発表標題 コアセルヘートを基盤とする薬物担体開発(2): タンパク質を取り込む液状ポリマー基材の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松葉 弘晃 , ファドリナ アウリア , 中瀬 生彦 , 森 健, 片山 佳樹, 岸村 顕広
2. 発表標題 PEG 化ナノメディスン基材の物性と細胞取り込み挙動の相関
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akihiro Kishimura, Yiwei Liu, Biplab KC, Takumi Egashira, Takeshi Mori, Yoshiki Katayama
2. 発表標題 Block-copolymer-based polyion complexes for utilization of proteins and inorganic nanoparticles.
3. 学会等名 257th ACS National Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 高分子学会	4. 発行年 2022年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 630
3. 書名 高分子材料の事典	

1. 著者名 白木 賢太郎、ほか109名	4. 発行年 2020年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 416
3. 書名 相分離生物学の全貌 (現代化学増刊46)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州大学大学院工学研究院 応用化学部門分子教室（片山研）
<https://sites.google.com/view/katayamalab>

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

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