

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02549

研究課題名(和文) 超高アスペクト比ナノセルロースのネットワーク構造を活用した抗がん剤の効率的な送達

研究課題名(英文) Efficient anticancer drug delivery using a network structure of nanocellulose with a super high aspect ratio

研究代表者

田島 健次 (Tajima, Kenji)

北海道大学・工学研究院・准教授

研究者番号：00271643

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：ナノフィブリル化バクテリアセルロース(NFBC)は、低濃度においてもせん断速度の増加に伴い粘度が低下するシェアシンニング流動挙動を示し、その高いアスペクト比によってネットワーク構造を形成していることが確認された。シランカップリング、グラフト化などの様々な表面修飾法に関する検討をおこない、NFBCに新たな機能を付与することに成功した。薬剤送達に関しては、その緻密なネットワーク構造の中に抗がん剤を補足することで、毒性を抑制するとともに腹腔内で効率的にがん細胞に送達させることが可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

レオメーターを用いた粘弾性測定の結果から、NFBCは水中においてその高いアスペクト比に基づいて緻密なネットワーク構造を有していることが確認された。これらの知見は今後NFBCを活用するうえで有用な情報となる。また、本研究においてシランカップリング、グラフト化などの様々な表面修飾の可能性が確認され、これらの手法は薬剤との相互作用をコントロールすることだけでなく、様々な分子との相互作用の制御に活用できると考えられる。NFBCは糖質などの低分子バイオマス为原料として作られる環境循環型の材料であり、今後更なる用途開発と社会実装によって循環型社会の構築に貢献したいと考えている。

研究成果の概要(英文)：Nanofibrillated bacterial cellulose (NFBC) exhibits shear-shearing flow behavior, in which the viscosity decreases with increasing shear rate even at low concentrations, and its high aspect ratio is confirmed to form a network structure. Various surface modification methods, such as silane coupling and grafting, were investigated to add new functions to NFBC. As for the drug delivery, by supplementing the anticancer drug in the dense network structure, it was possible to suppress the toxicity and efficiently deliver the drug to cancer cells intraperitoneally.

研究分野：高分子化学

キーワード：ナノセルロース ネットワーク構造 徐放 腹膜播種 薬剤送達 表面修飾 シランカップリング グラフト化

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

バクテリアによって合成されるセルロースは、バクテリアセルロース (BC) と呼ばれ、デザートとして知られている“ナタデココ”が BC そのものである (図 1A)。セルロース合成菌の代表格である酢酸菌は糖質などを炭素源として太さ 50~100nm という非常に細いセルロース繊維を菌体外に排出しており (図 1B)、ナタデココを電子顕微鏡で観察するとナノファイバーからなる微細ネットワーク構造が観察される (図 1C)。

近年 NFC が新規材料として注目を浴びている。一般に、NFC は植物由来のパルプを原料として、物理的・化学的処理によってトップダウン的に調製され、得られた NFC は水中に高分散している。一方我々は、これまでに得られた知見を踏まえ、セルロース繊維の分散剤として CMC や HPC を培地に添加、通気攪拌培養することにより、様々な低分子バイオマスからワンステップ・ボトムアップ的に NFC (NFBC) を調製することに成功した (Tajima et al. Cellulose 2013, Biomacromolecules 2017, US Patent US9611495 B2 特許第 5752332 号, European patent EP2940145)。NFBC における繊維の太さは約 25nm、繊維長は数十  $\mu\text{m}$  以上で、超高アスペクト比のセルロースナノファイバーからなる緻密なネットワーク構造が形成されている (図 2)。これまでに CMF 表面に CMC が結合することによって表面がマイナス電位となっていることを確認しており、静電反発と攪拌によるせん断応力によってこのような特徴的なナノファイバー構造が形成されると推測している。

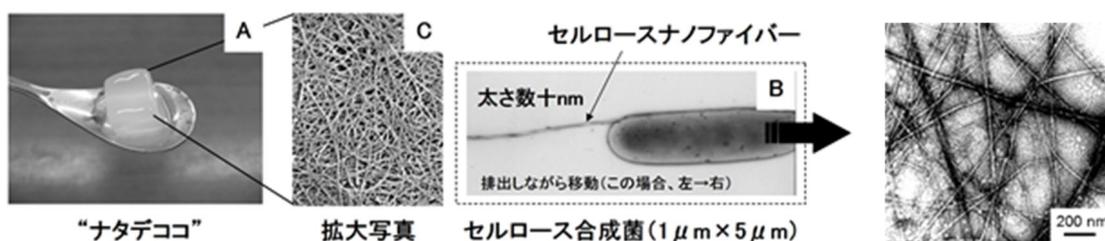


図 1 ナタデココとセルロース合成菌 (A:外観、B:TEM 写真、C:SEM 写真) 図 2 NFBC の TEM 写真

2. 研究の目的

NFBC における繊維の太さは約 25nm、繊維長は数十  $\mu\text{m}$  以上で、超高アスペクト比のセルロースナノファイバーからなる緻密なネットワーク構造を有している。これまでの検討において、この特徴的なネットワーク中に抗がん剤を取り込ませ、これをがんの病態の一つである腹膜播種モデルマウスに適用したところ、抗がん剤単独投与に比べて毒性を抑えつつ高い抗腫瘍活性を示すことを確認している (高速放型型)。そこで、本提案では NFBC における分子レベルの構造、マクロレベルでのネットワーク構造を明らかにすることによって抗がん剤の保持・放出のメカニズムを推定、さらに CMF の表面修飾によって薬剤との相互作用を制御することで (徐放型) より効率的に薬剤を送達させることを目的としている。

3. 研究の方法

本プロジェクトにおける研究の進め方を図 3 に記載した。

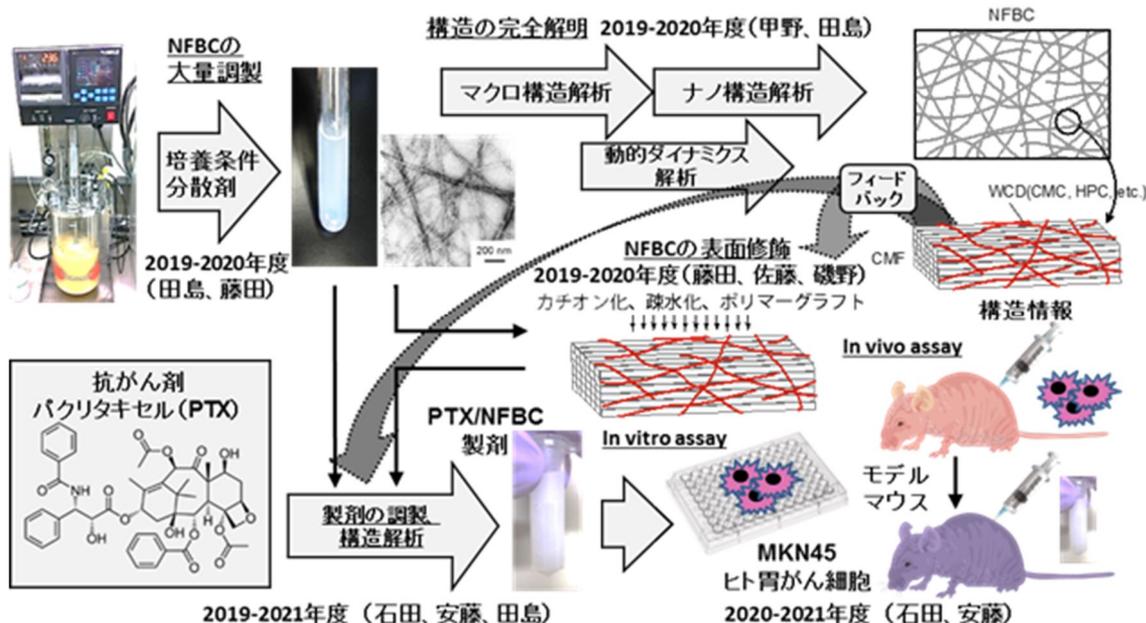


図 3 本プロジェクトにおける研究の進め方

#### 4. 研究成果

##### (1) シランカップリング反応を用いた表層疎水化 NFBC の合成

実験方法：純水に塩酸を加えて pH4 に調製後、APTMS を添加・攪拌（10 min）した。さらに 1.0 (w/v) % NFBC 分散液に加えて室温下で 4 時間反応させた。各配合量を変化させ、AP-NFBC1-7 を合成した。反応後、分散液を透析し、遠心分離（11000 rpm, 20°C, 5 min）により生成物を回収した。純水に分散させて AP-NFBC 分散液を得た。各種分析手法により、構造情報を得た。

AP-NFBC 水分散液を遠心分離し、水→メタノール→THF へと溶媒置換した。PMMA3g に対して AP-NFBC が質量比で 0.5、1、2% となるように THF 分散液を添加し、均一になるまで混合した。シリコンシャーレにキャストし、デシケーター中で THF を蒸発させることで PMMA/AP-NFBC フィルムを得た。

結果と考察：NFBC へのアミノプロピルシリル基の導入を確認するために固体  $^{13}\text{C}$ -NMR 測定を行った（図 1）。APTMS の添加量の増加によって置換度も上昇したが、DS=0.26 程度でほぼ一定となった。疎水化 NFBC はクロロフォルム、THF に均一分散可能であり、耐熱性も NFBC と比較して 34 改善した。溶媒キャスト法で PMMA に均一分散可能であり、樹脂に対して 1 wt% 添加した場合でも透明性を維持していた。疎水化 NFBC の添加は樹脂強度を飛躍的に向上させ、その最適添加量である 1wt% 添加時には、引張強度が 2.1 倍、ヤング率が 2.6 倍上昇することが明らかになった。

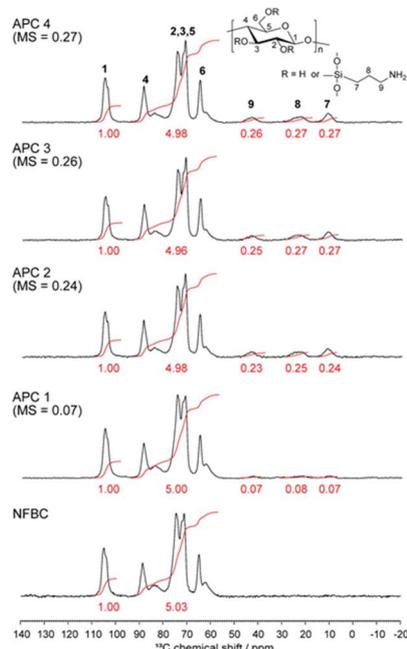


図 4 固体  $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトル



図 5 APS-NFBC2 と PMMA の複合フィルム

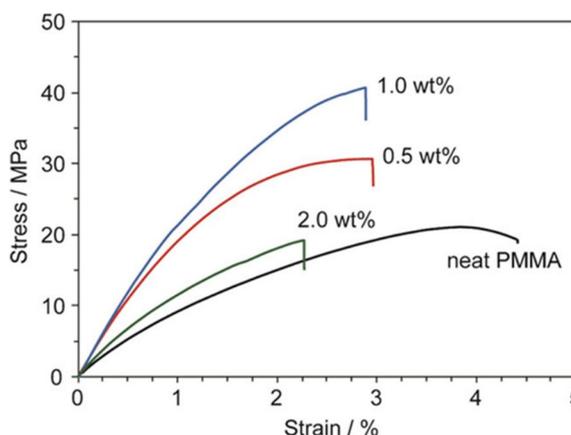


図 6 複合フィルムにおける引張試験の結果

同様の手法を用いて、APTMS の代わりにメタクリオイルオキシポロピルトリメトキシシラン（MPTMS）を用いて疎水化処理を行った結果、同様に NFBC は PMMA に均一分散され、透明性が保持されることが確認された。強度試験の結果、APTMS 変性 NFBC の最適添加量が 1 wt% であったのに対し、MPTMS 変性 NFBC は僅か 0.1 wt% 添加で引張強度、ヤング率が最大となることが明らかになった。この要因として MPTMS と APTMS と PMMA 樹脂の相互作用の差によるものと推察されるが、各変性 NFBC と樹脂の接着状態を分子レベルで明らかにしていく必要がある。シランカップリング剤には様々な置換基を有する物があり、この方法論が表面修飾において有用であることが示された。

##### (2) NFBC 表層カルボキシメチル化による水分散性の向上に関する研究

実験方法：NFBC をアルカリ水溶液中で脱 CMC 化した NFBC を用い、不均一反応によって表層 CM 化を実施した。CM 化反応は溶媒組成（水/イソプロパノール比）、触媒である水酸化ナトリウム濃度、クロロ酢酸（MCA）、反応温度の 4 つのパラメータを可変させ、その分子構造、繊維形態、表面電荷、分散性を評価した。

結果と考察：イソプロパノール存在下で合成した場合、アルカリセルロースの形成速度が加速され、得られた CM 化 NFBC の未置換セルロース領域はセルロースIIへ転移した。さらに表層領域が高置換化するため、繊維径が約 100nm 以上に膨潤した。よってイソプロパノールは表層選択的な化学修飾に適さないこと、さらに触媒濃度 5% 以上では一部II型に転移することを確認した。次に水系溶媒中、触媒濃度 3% で固定し、反応温度（25~90°C）、MCA 濃度（MCA/AGU 比

=1~10)、反応時間(1~24時間)を変え、NFBCのCM化を行った。得られたCM化NFBCの置換度は温度とMCA濃度に強く依存し、反応温度80°C以上、MCA/AGU比が10以上で置換度0.09となった。またCM化NFBCの分子形態(繊維径)、結晶化度はNFBCと一致し、表層電荷のみ負にシフトした。さらに水分散液としての透過度は600nmで10%以上改善することが明らかになった。よって極めて温和なCM化を行うことで、セルロースナノファイバーの分散性を向上できることが明らかになった。

### (3) EDTA グラフト化によるNFBC表層修飾

実験方法:1% CM-NFBC分散液(100g NFBC1.0g, 6.2mmol)の水を遠心処理(10,000rpm, 5min)により除去した後、NaOH(1.5M)で洗浄しCMCを除去した。凍結乾燥したNFBCをDMSOに置換し、NFBCに対しグルコースユニット1当量のEDTA一無水物(EDTAMA)を添加し攪拌しながら24時間反応を行った。その後セルロースチューブを用いて2日間透析を行い、DMSOを取り除き水に置換しEDTAグラフト化NFBC(ED-NFBC)を得た。また、比較対象としてパルプ(ED-pulp)および微結晶セルロース(ED-cell)も同様に表層へEDTAをグラフト化させた。

必要量の硝酸銅(II)を0.1M硝酸に溶解させ100ppmのストック溶液を調製し、濃度75-300ppmとなるように希釈した。金属溶液20mlを三角フラスコに入れ、1wt% ED-NFBCを2ml加えて室温下、250rpmで振とうした。所定の時間に2mlずつサンプリングした。サンプリングした溶液は遠心分離(250rpm, 3分間)した後、上澄みを0.1M硝酸で希釈し、原子吸光法にて銅(II)濃度を定量した。

結果と考察:吸着等温式を用いて吸着モデルを決定した。Langmuir式、Freundlich式を用いて吸着平衡データの解析を行った。各吸着等温式より相関係数、各定数、最大吸着量を求めTable 1にまとめた。また、ED-PulpおよびED-CellのCu(II)吸着についても同様に吸着試験を行い、吸着モデルへのフィッティングを行った(Table 1)。Langmuir吸着等温モデルの相関係数は0.988と高く、ED-NFBCの金属吸着はLangmuirモデルに従うことが明らかになった。ED-PulpおよびED-CellについてもFreundlich吸着等温モデルの相関係数よりもLangmuir吸着等温モデルの相関係数が高く、金属吸着はLangmuirモデルに従うことが確認された。ED-NFBCによる金属吸着の最大吸着量 $Q_{max}$ は169.5mg/gであり、ED-Pulp(96.15mg/g)、ED-Cell(17.9mg/g)と比べて非常に高い値となっている。これは、NFBCの超比表面積効果による効果を発揮し、高い金属吸着量を示したと考えられる。また、解離定数 $K_d$ (0.0202mol/l)よりも結合親和定数 $K_b$ (49.39l/mol)の方が高く、ED-NFBCのCu(II)吸着は結合に偏っていることが分かった。

表1 各吸着等温式の定数、相関係数

	Langmuir isotherm			Freundlich isotherm		
	$Q_{max}(mg/g)$	$b(l/mg)$	$R^2$	$K_F(mg/l)$	$n^{-1}$	$R^2$
ED-NFBC	169.5	0.00077	0.988	0.0174	1.427	0.839
ED-Pulp	96.2	0.021	0.986	2.95	0.743	0.983
ED-Cell	17.9	0.179	0.999	8.11	0.171	0.955

EDTA一無水物を用いてNFBC表層におけるEDTAグラフト化を達成した。得られたED-NFBCはCu(II)に対して最大吸着量169.5mg/gと、EDTAをグラフト化したパルプ(96.15mg/g)や微結晶セルロース(17.9mg/g)と比較して非常に高い吸着能を示した。本材料は希薄な重金属イオンを短時間で除去可能な材料として、排水処理や有用金属資源の回収などへの応用が期待できる。さらにナノファイバーとしての特長を活かしたフィルター化やフィルム化により、より高度な重金属吸着材料として期待できる。

### (4) HP-NFBCをマクロ開始剤とした開環重合による表面修飾

実験方法:HP-NFBC(500mg)をマクロ開始剤として、様々なモノマー( $\epsilon$ -カプロラクトン( $\epsilon$ CL)、コハク酸無水物(SA)、ブチレンオキサイド(BO))の開環重合によって、ポリエステルによる表面修飾(グラフト化)を行った。:モノマーの添加量は、重量比でNFBC10倍~20倍とし、ジフェニルリン酸(DPP)あるいは酢酸セシウムを触媒として重合を行った。得られたグラフト化NFBCについて、FT-IR、固体 $^{13}C$ -NMR、DT-TGA、DSCによる解析を行った。PCLグラフト化NFBCについてはPCLと、交互共重合ポリエステルP(SA-*alt*-BO)グラフト化NFBCについてはポリブチレンサクシネート(PBS)と溶媒混合によってナノコンポジットを作製した。

結果と考察:PCLグラフト化NFBCについて、添加量の増加とともにヤング率、引張強度が増加した。グラフト化PCLの分子量が約2万の場合、NFBC添加量13wt%でナノコンポジットのヤング率は660MPa、引張強度が約60MPaと大幅な強度の増加が確認された。一方、P(SA-*alt*-

BO)グラフト化 NFBC を添加した場合、添加量が多い場合には、引張強度、ヤング率の減少が見られた。これは P(SA-alt-BO)が非晶性であり、グラフト化によって相溶性は向上するものの PBS との相互作用が弱いためにこのような結果になったと考えられる。しかし、低濃度の添加においては破断伸びが増加し、これに伴って靱性（タフネス）も向上することが確認された。

(5) レオメーターによる粘弾性特性の解析と水中における分散状態の推定

実験方法：CM-NFBC および HP-NFBC の水分散液 (0.10、0.08、0.06、0.04、0.02、0.01 wt%) について振動測定（ひずみ：1%、角周波数：100 0.01 rad/s）を行い、NFBC の粘弾性挙動を調査した（Anton Paar、MCR 302）。また、CM-NFBC および HP-NFBC 水分散液 (1.0、0.8、0.6、0.4、0.2、0.1 wt%) について回転測定（せん断速度：100/s 0.1/s）を行い、NFBC の流動挙動を調査した。比較として TEMPO 酸化 NFC（日本製紙製 TOCN）についても同様の測定を行った。

結果と考察：NFBC はどちらもせん断速度の増加に伴い粘度が低下するシェアシンニング流動挙動を示した。また、振動測定の結果から、いずれの試料も  $G'$  が  $G''$  よりも大きく、 $G'$  が一定であることから、周波数依存性が小さく測定領域においてゲル状態を維持していることが確認された。さらに、HP-NFBC よりも CM-NFBC の方が分散液中において繊維同士の相互作用が大きいことが明らかとなった。

(6) NFBC のネットワーク構造を活用した抗がん剤の効率的な送達

胃がん腹膜播種は末期胃がん患者の転移病巣である。この治療法として、paclitaxel (PTX) の腹腔内投与が良好な治療効果を示すことが報告されているが、腹腔内投与された PTX は腹膜下の毛細血管などから速やかに全身循環へ移行してしまうため、期待した治療効果は得られていない。また、溶媒として用いられているクレモフォル EL<sup>®</sup>による重篤な副作用も問題となっている。

実験方法：親水性 NFBC (CM-NFBC) または両親媒性 NFBC (HP-NFBC) と PTX の EtOH 溶液を混合したものを凍結乾燥することで、PTX/NFBC の凍結乾燥品を調製した。これを生理食塩水で再懸濁することにより、PTX/CM-NFBC および PTX/HP-NFBC を調製した。各 PTX/NFBC の PTX 回収率を HPLC を用いて算出したところ、いずれの PTX/NFBC でも PTX 回収率はほぼ 100% であった。各 PTX/NFBC の抗腫瘍効果を評価するため、MKN45 ヒト胃がん細胞をマウス腹腔内に移植することで作成した胃がん腹膜播種モデルマウスに対し、PTX をクレモフォル EL<sup>®</sup>で溶解した臨床製剤である Taxol<sup>®</sup> (TAX)、PTX をアルブミンに結合させた PTX 製剤である nab-PTX、あるいは調製した各 PTX/NFBC を腹腔内投与し (5 mg PTX/kg/day、weekly、合計 3 回投与) マウス生存期間延長率を評価した。

結果と考察：胃がん腹膜播種モデルマウスを用い、PTX/CM-NFBC あるいは PTX/HP-NFBC の腹腔内投与によるがん治療効果を評価したところ、PTX を有機溶剤のクレモフォル EL<sup>®</sup>で溶解した臨床製剤である Taxol<sup>®</sup> (TAX)、PTX をアルブミンに結合させた PTX 製剤である nab-PTX と比較して顕著な延命効果を示し (図 7) た。また TAX の毒性を顕著に軽減することが明らかになった (表 2)。

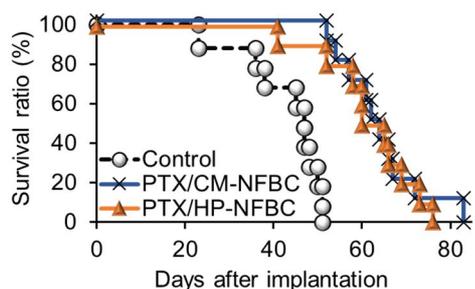


表 2 各薬剤の投与量におけるマウスの死亡

	40	60	80	100
TAX	0	80	100	
nab-PTX			0	0
PTX/CM-NFBC			0	0
PTX/HP-NFBC			0	0

図 7 APS-NFBC2 と PMMA の複合フィルム

レオメーターを用いた粘弾性測定の結果から、NFBC は水中において緻密なネットワーク構造を有していることが確認された。薬剤送達に関しては、その緻密なネットワーク構造の中に抗がん剤を補足することで、毒性を抑制するとともに腹腔内で効率的にがん細胞に送達させることが可能であった。また、本研究において様々な表面修飾の可能性が確認され、これらの手法は薬剤との相互作用をコントロールすることだけでなく、様々な分子との相互作用の制御に活用できると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9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 2件）

1. 著者名 Kono Hiroyuki, Tsujisaki Haruto, Tajima Kenji	4. 巻 12
2. 論文標題 Reinforcing Poly(methyl methacrylate) with Bacterial Cellulose Nanofibers Chemically Modified with Methacryloyl Groups	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nanomaterials	6. 最初と最後の頁 537 ~ 537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nano12030537	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 Kono Hiroyuki, Tsukamoto Eiki, Tajima Kenji	4. 巻 6
2. 論文標題 Facile Post-Carboxymethylation of Cellulose Nanofiber Surfaces for Enhanced Water Dispersibility	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 34107 ~ 34114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.1c05603	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 Hashim Hamidah binti, Emran Nur Aisyah Adlin binti, Isono Takuya, Katsuhara Satoshi, Ninoyu Hiroko, Matsushima Tokuo, Yamamoto Takuya, Borsali Redouane, Satoh Toshifumi, Tajima Kenji	4. 巻 158
2. 論文標題 Improving the mechanical properties of polycaprolactone using functionalized nanofibrillated bacterial cellulose with high dispersibility and long fiber length as a reinforcement material	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Composites Part A: Applied Science and Manufacturing	6. 最初と最後の頁 106978 ~ 106978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.compositesa.2022.106978	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 Kono Hiroyuki, Uno Taiki, Tsujisaki Haruto, Anai Hikaru, Kishimoto Ryota, Matsushima Tokuo, Tajima Kenji	4. 巻 3
2. 論文標題 Nanofibrillated Bacterial Cellulose Surface Modified with Methyltrimethoxysilane for Fiber-Reinforced Composites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Applied Nano Materials	6. 最初と最後の頁 8232 ~ 8241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsnm.0c01670	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 Kono Hiroyuki, Uno Taiki, Tsujisaki Haruto, Matsushima Tokuo, Tajima Kenji	4. 巻 5
2. 論文標題 Nanofibrillated Bacterial Cellulose Modified with (3-Aminopropyl)trimethoxysilane under Aqueous Conditions: Applications to Poly(methyl methacrylate) Fiber-Reinforced Nanocomposites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 29561 ~ 29569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.0c04533	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 Akagi Shunsuke, Ando Hidenori, Fujita Kenji, Shimizu Taro, Ishima Yu, Tajima Kenji, Matsushima Tokuo, Kusano Takatomo, Ishida Tatsuhiko	4. 巻 174
2. 論文標題 Therapeutic efficacy of a paclitaxel-loaded nanofibrillated bacterial cellulose (PTX/NFBC) formulation in a peritoneally disseminated gastric cancer xenograft model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Biological Macromolecules	6. 最初と最後の頁 494 ~ 501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijbiomac.2021.01.201	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 Tajima Kenji, Tahara Koutaro, Ohba Junya, Kusumoto Ryo, Kose Ryota, Kono Hiroyuki, Matsushima Tokuo, Fushimi Koji, Isono Takuya, Yamamoto Takuya, Satoh Toshifumi	4. 巻 21
2. 論文標題 Detailed Structural Analyses of Nanofibrillated Bacterial Cellulose and Its Application as Binder Material for a Display Device	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 581 ~ 588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.9b01328	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 田島健次、小瀬亮太、松島得雄、石田竜弘、安藤英紀	4. 巻 114
2. 論文標題 フルーツ由来新奇酢酸菌によるナノセルロースの合成とその応用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本醸造協会誌	6. 最初と最後の頁 540 ~ 549
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 安藤英紀、田島健次、松島得雄、石田竜弘	4. 巻 26
2. 論文標題 ナノフィブリル化バクテリアセルロース (Fibnano)を用いた腹腔内投与型がん治療製剤への応用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cellulose Communications	6. 最初と最後の頁 173 ~ 177
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25件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 赤木俊介、安藤英紀、田島健次、清水太郎、異島優、松島得雄、草野貴友、石田竜弘
2. 発表標題 物性の異なるナノフィブリル化バクテリアセルロースを用いた
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安藤英紀、赤木俊介、田島健次、清水太郎、異島優、松島得雄、草野貴友、石田竜弘
2. 発表標題 ナノフィブリル化バクテリアセルロース (NFBC) を利用した3次元細胞培養に関する基礎的検討
3. 学会等名 セルロース学会第28回年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤木俊介、安藤英紀、田島健次、清水太郎、異島優、松島得雄、草野貴友、石田竜弘
2. 発表標題 ナノフィブリル化バクテリアセルロース (NFBC) を用いた3次元培養によるヒト肝がんHepG2細胞の機能変動評価
3. 学会等名 セルロース学会第28回年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻崎晴人、山縣義文、宮本圭介、細川真明、瀬野修一郎、磯野拓也、山本拓矢、佐藤敏文、折原宏、田島健次
2. 発表標題 ナノフィブリル化バクテリアセルロースの粘弾性特性
3. 学会等名 セルロース学会第28回年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 HAMIDAHBINTI HASHIM1、NUR AISYAH ADLINBINTI EMRAN、勝原哲、二之湯寛子、磯野拓也、松島得雄、山本拓矢、佐藤敏文、田島健次
2. 発表標題 High mechanical strength nanocomposites by grafting of Polycaprolactone from Nanofibrillated bacterial cellulose
3. 学会等名 セルロース学会第28回年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤田彩華、木下七海、岸本亮太、甲野 裕之、松島得雄、田島健次
2. 発表標題 EDTA グラフト化セルロースナノファイバーの合成と金属吸着特性
3. 学会等名 セルロース学会第28回年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻崎晴人、宇野大輝、岸本亮太、甲野裕之、松島得雄、田島健次
2. 発表標題 表層改質ナノフィブリル化微生物セルロースの合成と樹脂との複合化
3. 学会等名 セルロース学会第28回年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroyuki Kono
2. 発表標題 Surface modification of cellulose nanofiber using silane coupling agent for poly(methyl methacrylate) reinforcement.
3. 学会等名 The 21st Chitose International Forum of Science and Technology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高田 正希、安藤 英紀、赤木 俊介、田島 健次、清水太郎、異島優、松島得雄、草野貴友、石田竜弘
2. 発表標題 表面物性の異なるナノフィブリル化バクテリアセルロースを用いたパクリタキセル製剤の開発と腹膜播種治療評価
3. 学会等名 第60回日本薬学会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 甲野裕之
2. 発表標題 表層疎水化微生物セルロースナノファイバーによる樹脂の高強度化
3. 学会等名 令和3年度 J S T 新技術説明会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻崎晴人、山縣義文、宮本圭介、細川真明、瀬野修一郎、磯野拓也、山本拓矢、佐藤敏文、折原宏、田島健次
2. 発表標題 ナノフィブリル化バクテリアセルロースの精密構造解析
3. 学会等名 第56回高分子北海道支部研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hamidah binti Hashim, Nur Aisyah Adlin binti Emran, Satoshi Katsuhara, Hiroko Ninoyu, Xiaochao Xia, Takuya Isono, Takuya Yamamoto, Toshifumi Satoh, and Kenji Tajima
2. 発表標題 Development of polyester grafted nanofibrillated bacterial cellulose with a super high aspect ratio as nanofillers and mechanical properties of its nanocomposites
3. 学会等名 第56回高分子北海道支部研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田島健次
2. 発表標題 北海道発の新素材微生物産生セルロースナノファイバー Fibnano(R)の特長と食品応用
3. 学会等名 CNF実用化事例紹介セミナー CNFによる機能付与の可能性および実現例（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田島健次
2. 発表標題 北海道発の新素材微生物産生セルロースナノファイバーFibnanoの特長とその応用
3. 学会等名 北海道経済連合会 2020年度 環境・エネルギーセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤木俊介、安藤英紀、田島健次、松島得雄、草野貴友、石田竜弘
2. 発表標題 両親媒性ナノフィブリル化バクテリアセルロースを基剤とした放出制御型Paclitaxel製剤の開発
3. 学会等名 日本薬剤学会第34年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenji Tajima
2. 発表標題 Production of nanocellulose using a bacterium and its features
3. 学会等名 Sci-Mix in Kanazawa 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安藤英紀
2. 発表標題 ナノフィブリル化バクテリアセルロースのがん治療への応用
3. 学会等名 ナノセルロースフォーラム第15回セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻崎晴人, 岸本亮太, 藤田彩華, 松島得雄, 甲野裕之, 田島健次
2. 発表標題 ナノフィブリル化バクテリアセルロースの表層アセチル化改質
3. 学会等名 セルロース学会第26回年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤木俊介, 安藤英紀, 田島健次, 松島得雄, 草野貴友, 石田竜弘
2. 発表標題 両親媒性ナノフィブリル化バクテリアセルロース（Fibnano）の放出制御型がん治療製剤への応用
3. 学会等名 セルロース学会第26回年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenji Tajima
2. 発表標題 Production of nanocellulose using a bacterium and its application
3. 学会等名 2nd Asian-Franch Workshop on Polymer Science (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻崎晴人, 岸本亮太, 藤田彩華, 松島得雄, 田島健次, 甲野裕之
2. 発表標題 疎水変性ナノフィブリル化バクテリアセルロースの開発
3. 学会等名 日本化学会北海道支部2019年夏季研究発表会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Kono, Taiki Uno, Ryota Kishimoto, Tokuo Matushima, Kenji Tajima
2. 発表標題 Nano-fibrillated bacterial cellulose with hydrophobic surface characteristics by heterogeneous silylation,
3. 学会等名 4th International Symposium on Bacterial Nanocellulose
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤木俊介, 安藤英紀, 田島健次, 松島得雄, 草野貴友, 石田竜弘
2. 発表標題 物理化学的性質の異なるナノフィブリル化バクテリアセルロース (NFBC) を用いたPTX製剤の開発とがん治療評価
3. 学会等名 第58回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田島健次
2. 発表標題 セルロース合成菌を用いたナノセルロースの大量調製とその構造を活かした応用
3. 学会等名 2019 年度微粒子工学講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nur Aisyah Adlin binti Emran, Hiroko Ninoyu, Yasuko Takagi, Takuya Isono, Tokuo Matsushima, Takuya Yamamoto, Kenji Tajima, and Toshifumi Satoh
2. 発表標題 Grafting of Polycaprolactone from Nanofibrillated Bacterial Cellulose via Bulk Ring-Opening Polymerization
3. 学会等名 第54回(2019年度) 高分子学会北海道支部研究発表会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 田島健次、小瀬亮太、石田竜弘、松島得雄	4. 発行年 2019年
2. 出版社 シエムシー出版	5. 総ページ数 217 (10ページ (分担執筆))
3. 書名 セルロースナノファイバー製造・利用の最新動向	

1. 著者名 田島健次	4. 発行年 2019年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 100 (5ページ (分担執筆))
3. 書名 アグリバイオ	

〔産業財産権〕

〔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	石田 竜弘  (Ishida Tatsuhiko)  (50325271)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学域)・教授    (16101)	
研究分担者	安藤 英紀  (Ando Hideki)  (00735524)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学域)・特任助教    (16101)	
研究分担者	佐藤 敏文  (Sato Toshiyuki)  (80291235)	北海道大学・工学研究院・教授    (10101)	
研究分担者	磯野 拓也  (Isono Takuya)  (70740075)	北海道大学・工学研究院・助教    (10101)	
研究分担者	甲野 裕之  (Kono Hiroyuki)  (70455096)	苫小牧工業高等専門学校・創造工学科・教授    (50102)	
研究分担者	藤田 彩華  (Fujita Sayaka)  (90782011)	苫小牧工業高等専門学校・創造工学科・助教    (50102)	

## 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

フランス	CERMAV-CNRS			
------	-------------	--	--	--