

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04450

研究課題名(和文) 消化管で標的分子を吸着し排泄する経口投与型プラスチック抗体の開発

研究課題名(英文) Development of plastic antibodies that inhibit intestinal absorption of target molecules

研究代表者

小出 裕之(Koide, Hiroyuki)

静岡県立大学・薬学部・講師

研究者番号：60729177

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、消化管で標的分子を特異的に吸着し、その吸収を阻害する経口投与型のプラスチック抗体を開発することで、疾患治療に対する有用性を証明することを目的としている。インドールやグルコースを特異的に吸着するプラスチック抗体開発では、インドールもしくはグルコースとプラスチック抗体を経口投与することで、その消化管吸収を阻害することに成功した。さらに、小腸の微絨毛に多量に発現する二糖分解酵素である α -グルコシダーゼに結合するプラスチック抗体を経口投与することで、二糖であるマルトースを経口投与しても、血糖値の上昇を抑制することに成功した。以上より、プラスチック抗体の経口投与剤としての有用性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在臨床では活性炭などが経口吸着剤として使用されている。しかし、服用量の膨大さや、非特異的な吸着が問題となっており、新規薬剤の開発が望まれている。本研究では、消化管で標的分子を吸着してその消化管吸収を阻害するプラスチック抗体の有用性を *in vivo* で証明した。これまで開発されてきた合成高分子は、*in vitro* の研究が殆どであり、*in vivo* で合成高分子の有用性を示した例は殆どない。そのため、*in vivo* でその有用性を証明した本研究の学術的意義は高い。さらに、本研究で開発したプラスチック抗体は、これまでの経口吸着剤の問題点を克服できることからその社会的意義は高い。

研究成果の概要(英文)：This study aims to develop orally administered plastic antibodies that specifically adsorb target molecules in the intestine and inhibit the intestinal absorption, and demonstrate their usefulness in the treatment of various diseases. In the development of plastic antibodies that specifically adsorb indole and glucose, we have succeeded in inhibiting their gastrointestinal absorption by oral administration of indole or glucose and plastic antibodies. Furthermore, oral administration of a plastic antibody that binds to α -glucosidase, a disaccharide-degrading enzyme that is abundantly expressed in the microvilli of the small intestine, successfully inhibited the increase in blood glucose levels even when maltose, a disaccharide, was administered orally. These results demonstrate the usefulness of plastic antibodies as orally administered agents.

研究分野：薬物送達

キーワード：ナノ粒子 合成高分子 糖尿病 腎疾患 分子認識

1. 研究開始当初の背景

近年抗体医薬の発展で血液中に置いては、標的分子の認識、結合、中和が可能な薬剤が多く開発、上市されている。しかし、抗体は胃腸内で分解、変性するためその機能を完全に発揮することができない。また、胃腸での吸収を阻害するためには莫大なモル量の抗体を投与する必要があり、医療経済的に現実的でない。そこで、抗体と同等の強い標的認識能を有し、抗体より安価で、胃腸内で安定・安全な薬剤の開発が、腎疾患に限らず糖尿病や、高コレステロール血症など幅広い疾患で切望されているが、現在までにその技術や医薬品は存在しない。

申請者は、タンパク質間の強力な結合を模倣し、水素結合、疎水性相互作用、静電的相互作用などの結合を生み出す機能性材料(モノマー)を用いてナノ粒子を合成することで、標的分子と抗体のように強く特異的に結合する『プラスチック抗体』の開発を行ってきた。これまでに、ミツバチの溶血性毒素であるメリチンペプチド(26 アミノ酸残基)に対するプラスチック抗体を合成し、メリチンによる赤血球の溶血をインビトロで阻害するだけでなく、マウス血液中においてもメリチンを吸着、無毒化し、致死率を顕著に減少させることに成功している。しかし、非分解性のプラスチック高分子であるナノ粒子の臨床応用を考えると、静脈内投与よりも、経口投与のほうが適している。そこで、本研究ではこれまでに構築したナノ粒子合成プラットフォームを用いて消化管で標的分子を特異的に吸着、無毒化し、排泄する経口投与型のプラスチック抗体を開発することで、種々の疾患の治療薬としていち早く実用化に繋がるのではないかと考えた。

ナノ粒子を経口投与型の標的分子吸着剤として用いるためには、特異性、非分解性、高分散性だけでなく、体内への非吸収性が重要となる。しかし、ナノ粒子の静脈内投与後の体内動態研究とは対照的に、経口投与後の体内動態に関する研究は殆ど行われていない。そのため、ナノ粒子の表面構造や表面電荷、粒子径が消化管からの吸収や、糞便への排泄速度など経口投与後の体内動態に与える影響は明らかではない。

2. 研究の目的

ナノ粒子の表面構造、表面電荷、粒子径の異なるライブラリーを合成し、経口投与後の体内動態を網羅的に解析する。さらに、消化管で標的分子を吸着し体外へ排泄するプラスチック抗体を用いて、種々の疾患治療へ応用する。

3. 研究の方法

【ナノ粒子の合成】

ナノ粒子を構成する機能性モノマーとしては、*N*-isopropylacrylamide (NIPAm)、*N,N'*-Methylenebis(acrylamide) (Bis, 架橋剤)、*N-tert*-butylacrylamide (TBAm, 疎水性モノマー)、*N*-(3-Aminopropyl) methacrylamide (APM, 正電荷モノマー)、*N*-Phenyacrylamide (PAA, 疎水性モノマー)、2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl acrylamide (5FPAA 疎水性モノマー)、glycine-linked acryloyl voglibose (G-Vog) を用いた。TBAm はエタノール、PAA、5FPAA はアセトン、その他の機能性モノマーは超純水に溶解した。総モノマー濃度が 65 mM となるように機能性モノマーを溶解し、SDS (2 mg/mL) を添加し窒素置換した。その後、Ammonium per sulfate (APS, 最終濃度; 200 µg/mL) を添加し、窒素暴露下 65°C で 3 時間反応させた。界面活性剤として APM を加えた場合は、SDS の代わりに Hexadecyltrimethylammonium bromide (CTAB)、APS の代わりに α,α' -Azobisisobutyronitrile (AIBN) を用いた。放射標識ナノ粒子は、粒子合成時に ^3H にて放射標識された NIPAm を少量添加することで合成した。粒子合成後、透析 (Spectra/Por 4, MWCO 12-14kD) により精製した。合成したナノ粒子の粒子径は動的光散乱法 (dynamic light scattering, DLS) により解析した。

【ナノ粒子の体内動態解析】

放射標識したナノ粒子を BALB/c マウスに経口投与した (~15 kBq/mouse)。その後、代謝ゲージで 24 時間飼育した。投与から 24 時間後に麻酔下で血液を採取し、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、消化管(胃、小腸、盲腸、大腸)を摘出した。摘出した臓器は PBS にて洗浄後、Solvable を加えて溶解させ、シンチレーター (Hionic Flour) を加えた。その後、各サンプルの放射活性を液体シンチレーションカウンター (LSC-7400, Hitachi Aloka Medical) により測定した。

【グルコース吸着ナノ粒子によるグルコースの消化管吸収阻害効果の検討】

6 週齢の BALB/c マウスを 12 時間絶食させた後、Diazoxide (30 mg/kg) を腹腔内投与することにより、Insulin 分泌を抑制した。Diazoxide 投与から 30 分後に、マウスの尾の先端 1 mm 程度をアルコール綿にて消毒したはさみで切断した。マウスの尾より血液を出し、STAT STRIP Xpress® 900 (nova biomedical) を用いて空腹時血糖値を測定した。グルコース 20 mg、または 40 mg を経口投与し、ナノ粒子投与群においてはグルコースに加え、グルコースに対して、アミンとしてモル比で 1/10 となるようにナノ粒子を経口投与した。経口投与から 20, 40, 60, 120 分後に、再びマ

ウスの尾の先端をアルコール綿で消毒したはさみで削ぐようにして出血させ、STAT STRIP Xpress® 900 (nova biomedical) を用いて血糖値を測定した。

【α グルコシダーゼ阻害ナノ粒子によるグルコースの消化管吸収阻害効果の検討】

水のみを自由摂取させた6週齢のBALB/cマウスを12時間絶食させた後、Diazoxide (30 mg/kg) を腹腔内投与することにより、インスリン分泌を抑制した。Diazoxide投与から15分後に、ナノ粒子もしくはボグリボースをそれぞれボグリボースとして0.2 mmol/kgとなるように経口投与し、さらにその15分後にマルトース (0.05 mg/kg) を経口投与した。また、マルトースの投与直前にマウスの尾の先端1 mm程度をアルコール綿にて消毒したはさみで切断して血液を採取し、STAT STRIP Xpress® 900 (nova biomedical) を用いて空腹時血糖値を測定した。マルトースの経口投与から20、40、60、80分後に、再びマウスの尾の先端をアルコール綿で消毒したはさみで削ぐようにして出血させ、STAT STRIP Xpress® 900 (nova biomedical) を用いて血糖値を測定した。

4. 研究成果

1. ナノ粒子の粒子径と疎水性が経口投与後の体内動態に与える影響の解析

まず、粒子径の異なるナノ粒子を合成するために、粒子合成時の総モノマー濃度と界面活性剤の濃度を変えてナノ粒子を合成した。機能性モノマーとしては、*N*-isopropylacrylamide (NIPAm)、*N,N'*-Methylenebis(acrylamide) (Bis) を用いた。NIPAmが98 mol%、Bisが2 mol%の比率となるように、総モノマー濃度が最終32.5、65、130、260 mM、界面活性剤であるsodium dodecyl sulfate (SDS) を最終濃度として0.0347、1.04、3.47 mMとなるように添加し、3時間ラジカル重合反応により粒子合成を行なった。その結果、総モノマー濃度を上昇させるほど、界面活性剤濃度を低下させるほど粒子径が増大した(図1a)。実際に合成した粒子の粒子径を視覚的に観察するために、1% molybdenum solutionにてナノ粒子をネガティブ染色し、透過型電子顕微鏡(TEM)にて観察した。その結果、観察した粒子は凝集や会合する事なく単一の粒子で目的の粒子径の粒子が合成できていることが明らかになった(図1b)。

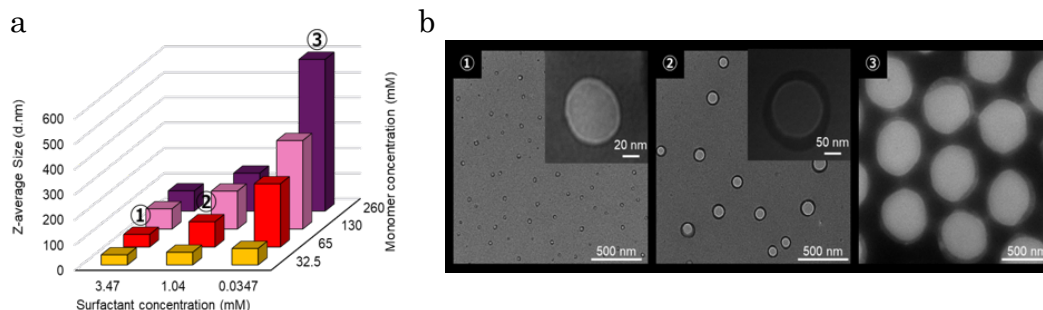


図1. 機能性モノマーと界面活性剤濃度が合成されるナノ粒子の粒子径に与える影響

a, 機能性モノマーと界面活性剤濃度を変えたときに合成させるナノ粒子の粒子径。b, 任意のナノ粒子のTEM画像

次に、ナノ粒子の体内動態を解析するために、粒子合成時に³Hにて放射標識したNIPAmを少量組み込むことで、放射標識ナノ粒子を合成した。合成したナノ粒子の粒子径は、60 ± 0.3 nm (Small)、94 ± 0.3 nm (Control)、382 ± 0.9 nm (Large)であった。それぞれのナノ粒子をBALB/cマウスに経口投与してから24時間後に血液、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、消化管(胃、小腸、盲腸、大腸)尿を摘出し、それぞれの放射活性を測定することで、ナノ粒子の分布を解析した(図2)。その結果、粒子径を変えることで、臓器や尿への蓄積量が顕著に変化することが明らかになった。Small (60 nm)の粒子では、投与したナノ粒子の20%程度が消化管から吸収され、その半大半(10%)が肝臓に蓄積し、その他には血液中、肺、脾臓、腎臓に~1%程度蓄積していた。尿中には~7%程度排泄されていた。しかし、

Control (100 nm)、Large (400 nm)のナノ粒子に関しては、消化管からの吸収量がSmallのナノ粒子と比較して1/5程度減少しており、肝臓への蓄積量も2%もしくは1%程度であった。これは、粒子径の小さい粒子の方が大きい粒子を比較して、細胞への取り込み量が多いことに起因していると考えられる。この結果

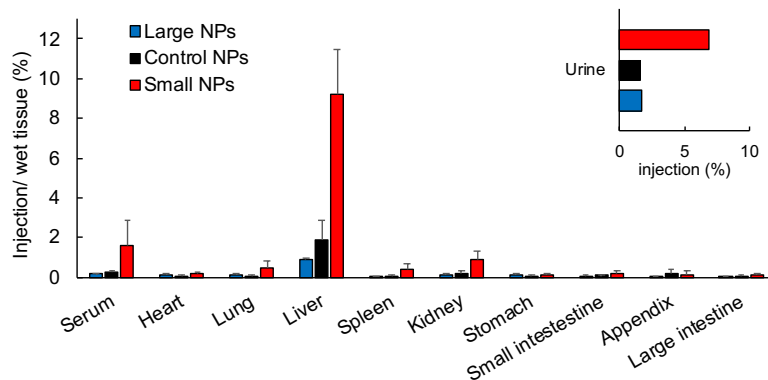


図2. 粒子径の異なるナノ粒子の体内動態解析

Small NP (60 nm)、Control NP (100 nm)、Large NP (400 nm)をそれぞれマウスに経口投与し、24時間後の体内動態解析した結果。

から、粒子径は経口投与後の体内動態に多大な影響を与え大きい粒子の方が消化管吸収されにくいことが示唆された。次に、ナノ粒子の疎水性が経口投与後の体内動態に与える影響を解析した。ナノ粒子の疎水性向上には、*N-tert-Butyl acrylamide* (TBAm) を用いた。本検討では、TBAm の組み込み量を変えることで (0、20、40 mol%) 疎水性の異なるナノ粒子を合成した。それぞれのナノ粒子をマウスに経口投与し、24 時間後の体内動態を解析した。その結果、TBAm の含有量を 0 から 20、40% と増加させることで、消化管への吸収量が減少する傾向が見られた。消化管内はムチンを主成分とする粘膜層に覆われており、疎水性分子の吸収を抑制するバリア機能を担っている。そのため、疎水性の高いナノ粒子はムチン層に排除されたことが考えられる。

2. グルコース吸着ナノ粒子によるグルコースの消化管吸収阻害

標的分子吸着ナノ粒子の経口投与剤としての有用性を証明するために、消化管でグルコースを吸着してその吸収を阻害するナノ粒子の開発を試みた。通常、グルコースはほとんどが環状構造をとっているが、わずかながら鎖状構造のグルコースも存在している。鎖状構造のグルコースは、末端にアルデヒド基を持つようになり、このアルデヒド基は、1 級アミンと反応することにより、シッフ塩基を形成する。ポリマーナノ粒子に、1 級アミンを持つモノマーを組み込むことにより、グルコースを吸着し、その消化管吸収を阻害するポリマーナノ粒子の開発が可能であると考えた。ナノ粒子に組み込む 1 級アミン含有モノマーとしては、*N*-(3-aminopropyl)methacrylamide (APM) を選択した。しかし、正電荷モノマーはナノ粒子に組み込まれにくいので、Ethyl trifluoroacetate を用いて、APM の 1 級アミンを Trifluoroacetyl 基で保護 (T-APM) した。合成した T-APM と、NIPAm、Bis、疎水性モノマーである *N-tert-butyl acrylamide* を用いて、ラジカル重合反応により NPs を合成した。その結果、APM の組み込み率が 90% 以上のナノ粒子の合成に成功した。ナノ粒子合成後、アンモニア水により処理を行うことで脱保護を行い、アミノ基を露出させた。合成したナノ粒子を用いて、グルコースと 3 時間インキュベートした後、遠心操作によりナノ粒子を除去し、遊離のグルコース濃度を測定した。その結果、APM を含有させたナノ粒子を加えることで遊離のグルコース濃度が顕著に減少した。最後に、*in vivo* におけるグルコース吸収阻害効果を検討するために、Diazoxide (30 mg/kg) を腹腔内投与することによりインスリン分泌を抑制したマウスに、グルコース (40 mg)、及びナノ粒子 (投与グルコースに対し、アミンのモル比で 1/10) を経口投与し、血糖値を測定した。グルコースを 40 mg を投与した Control 群では、血糖値が最大で 250 mg/dL 程度まで上がってしまうのに対し、ナノ粒子を投与した群では、血糖値は 150 mg/dL 程度までしか上昇しなかった (図 3)。以上の結果から、分子内に 1 級アミンを持つモノマーを組み込んだ NPs は、消化管でグルコースを捕捉し、その吸収を阻害する糖尿病薬としての可能性が示された。

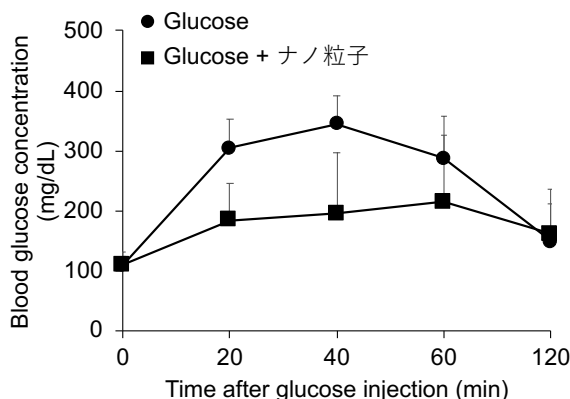


図3. グルコース吸着ナノ粒子によるグルコースの消化管吸収抑制効果

3. α -グルコシダーゼ阻害ナノ粒子によるグルコースの消化管吸収阻害

合成高分子ナノ粒子と標的分子間の親和性は、静電的相互作用や疎水性相互作用などの非共有結合からなるが、これら非共有結合の一つ一つの強さは、共有結合と比較して著しく弱い。しかし、一つ一つの結合は弱くとも高分子化することで局所濃度上昇により標的との結合親和性が飛躍的に増強する多価効果が知られている。中でも糖は、高分子化による多価効果が及ぼす影響は非常に大きく、生体内において重要な役割を果たしている。そこで我々はナノ粒子の更なる発展として、低分子薬を柔軟性の高いナノ粒子に組み込むことで、多価効果によりその作用が増強する革新的な医薬品開発を目指した。

低分子薬の高分子化による作用増強というコンセプトの証明のために、本研究では糖尿病治療薬のボグリボースをモデル薬物として用いた。ボグリボースは、小腸の微絨毛に多量に発現する二糖分解酵素である α -グルコシダーゼに可逆的に結合し、二糖の結合を競合阻害することで糖の分解と吸収を阻害している。また、その化学構造は糖と非常に類似しているため、ナノ粒子に組み込んだ際に顕著な多価効果を発揮することができると考えた。

ボグリボースの高分子化のために、Glycine-linked acryloyl voglibose (G-VOG) を独自設計・合成し、NIPAm、架橋剤の *N,N'*-methylenebis(acrylamide) (Bis)、疎水性モノマーの *N-tert-Butyl acrylamide* (TBAm) とともにラジカル重合反応によりボグリボース含有ナノ粒子を合成した。その結果、NIPAm : TBAm : Bis : G-VOG を mol % 比で 53 : 5 : 2 : 40 となるように合成したナノ粒子が、*in vitro* において α -グルコシダーゼ活性を最も強く阻害した。次に、小腸上皮モデルとして

Caco-2 細胞を分化させることで単層膜を形成させてナノ粒子を添加した。その結果、ほとんどのナノ粒子が単層膜を通過しなかったことから、ナノ粒子は小腸から吸収されにくいことが示唆された。最後に、ナノ粒子の *in vivo* における糖の吸収阻害効果を明らかにするために、ジアゾキシドを腹腔内投与してインスリン分泌を抑制したマウスにナノ粒子もしくはボグリボースを経口投与し、その 15 分後にマルトースを経口投与した。その結果、ボグリボースを含有していない Control ナノ粒子投与群とボグリボース投与群では、マルトース投与 20 分後に急激に血糖値が上

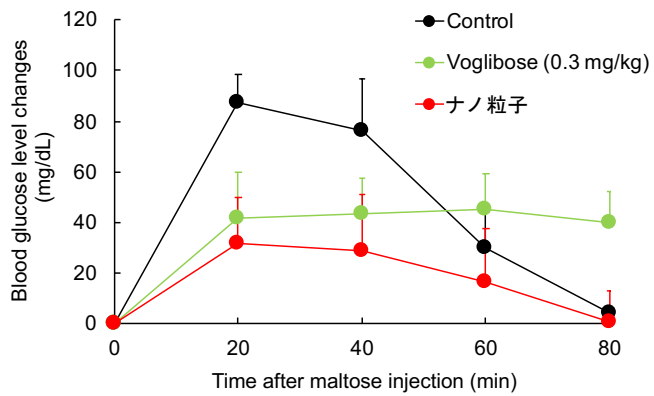


図4. α -グルコシダーゼ阻害ナノ粒子によるグルコースの消化管吸収抑制効果

昇したのに対し、ボグリボース含有ナノ粒子投与群では有意に血糖値の上昇を抑制した。(図 4)。これらの結果より、多価効果によってナノ粒子内のボグリボースと α -グルコシダーゼとの親和性が向上し、等量のボグリボースより効率的に α -グルコシダーゼを阻害していることが示唆された。以上より、低分子薬を高分子ナノ粒子に組み込むことで標的分子の阻害効果増強を *in vitro* だけでなく *in vivo* においても明らかにしたことから、本研究戦略の有用性が証明された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Koide Hiroyuki	4. 巻 44
2. 論文標題 Design of Functional Nanoparticles for Intractable Disease Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00699	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 Koide Hiroyuki, Hirano Satoshi, Ide Takafumi, Saito Kazuhiro, Suzuki Hikaru, Yasuno Go, Hamashima Yoshitaka, Yonezawa Sei, Oku Naoto, Asai Tomohiro	4. 巻 31
2. 論文標題 Engineering of Lipid Nanoparticles by the Multifunctionalization of the Surface with Amino Acid Derivatives for the Neutralization of a Target Toxic Peptide	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Functional Materials	6. 最初と最後の頁 2005641~2005641
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adfm.202005641	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 Hiroyuki Koide, Tatsuya Fukuta, Anna Okishima, Saki Ariizumi, Chiaki Kiyokawa, Hiroki Tsuchida, Masahiko Nakamoto, Keiichi Yoshimatsu, Hidenori Ando, Takehisa Dewa, Tomohiro Asai, Naoto Oku, Yu Hoshino, Kenneth J. Shea	4. 巻 20
2. 論文標題 Engineering the Binding Kinetics of Synthetic Polymer Nanoparticles for siRNA Delivery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 3648-3657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.9b00611	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 Koide Hiroyuki, Okishima Anna, Hoshino Yu, Kamon Yuri, Yoshimatsu Keiichi, Saito Kazuhiro, Yamauchi Ikumi, Ariizumi Saki, Zhou Yuqi, Xiao Ting-Hui, Goda Keisuke, Oku Naoto, Asai Tomohiro, Shea Kenneth J.	4. 巻 12
2. 論文標題 Synthetic hydrogel nanoparticles for sepsis therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-25847-2	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

1. 著者名 Koide Hiroyuki	4. 巻 141
2. 論文標題 Design of Synthetic Polymer Nanoparticles That Capture and Neutralize Target Molecules	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 1079 ~ 1086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.21-00125	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 Yasuno Go, Koide Hiroyuki, Oku Naoto, Asai Tomohiro	4. 巻 69
2. 論文標題 Influence of Purification Process on the Function of Synthetic Polymer Nanoparticles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 773 ~ 780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00273	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 Koide Hiroyuki, Yamauchi Ikumi, Hoshino Yu, Yasuno Go, Okamoto Takumi, Akashi Sotaro, Saito Kazuhiro, Oku Naoto, Asai Tomohiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Design of abiotic polymer ligand-decorated lipid nanoparticles for effective neutralization of target toxins in the blood	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomaterials Science	6. 最初と最後の頁 5588 ~ 5598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1bm00515d	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 Koide Hiroyuki, Hayashi Naoki, Yasuno Go, Okishima Anna, Hoshino Yu, Egami Hiromichi, Hamashima Yoshitaka, Oku Naoto, Asai Tomohiro	4. 巻 561
2. 論文標題 Design of synthetic polymer nanoparticles that inhibit glucose absorption from the intestine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.05.005	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 Koide Hiroyuki, Yonezawa Sei, Asai Tomohiro	4. 巻 -
2. 論文標題 siRNA Vehicles for High Endosomal Escapability	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods in molecular biology	6. 最初と最後の頁 171 ~ 179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1298-9_11	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 Koide Hiroyuki, Suzuki Hikaru, Ochiai Hiroki, Egami Hiromichi, Hamashima Yoshitaka, Oku Naoto, Asai Tomohiro	4. 巻 555
2. 論文標題 Enhancement of target toxin neutralization effect in vivo by PEGylation of multifunctionalized lipid nanoparticles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 32 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.03.073	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 Okishima Anna, Koide Hiroyuki, Hoshino Yu, Egami Hiromichi, Hamashima Yoshitaka, Oku Naoto, Asai Tomohiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Design of Synthetic Polymer Nanoparticles Specifically Capturing Indole, a Small Toxic Molecule	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 1644 ~ 1654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.8b01820	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 Okamoto Ayaka, Koide Hiroyuki, Morita Naoki, Hirai Yusuke, Kawato Yuji, Egami Hiromichi, Hamashima Yoshitaka, Asai Tomohiro, Dewa Takehisa, Oku Naoto	4. 巻 295
2. 論文標題 Rigorous control of vesicle-forming lipid pKa by fluorine-conjugated bioisosteres for gene-silencing with siRNA	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 87 ~ 92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2018.12.044	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33件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 小出裕之、星野 友、三浦佳子、シェア ケネス、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 標的分子を吸着してその機能を中和する合成高分子ナノ粒子「プラスチック抗体」開発
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 落合広樹、小出裕之、鈴木ひかる、出羽毅久、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 凍結融解技術を用いたタンパク質内封リポソームの調製と細胞内送達
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroyuki Koide, Hoshino Yu, Oku Naoto, Shea Kenneth, Asai Tomohiro
2. 発表標題 Design of a synthetic polymer nanoparticle that captures and neutralizes target molecules in the body
3. 学会等名 第65回高分子討論会日韓ジョイントシンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤和弘、小出裕之、星野 友、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 温度に应答して標的分子を吸着・放出するナノゲル粒子を用いたがん治療研究
3. 学会等名 第65回高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山内郁実、小出裕之、星野 友、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 生体内で標的毒素を中和するポリマーリガンド修飾リボソームの開発
3. 学会等名 第65回高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木ひかる、小出裕之、平野覚士、井出貴文、濱島義隆、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 標的分子を吸着し中和する多官能性リボソームの開発
3. 学会等名 第65回高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Koide, Yu Hoshino, Naoto Oku, Tomohiro Asai, Kenneth J. Shea
2. 発表標題 Design of synthetic polymer nanoparticle for sepsis therapy
3. 学会等名 Serendipity Symposium 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山内郁実、小出裕之、星野 友、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 生体内で標的毒素を中和するポリマー修飾リボソームの開発
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 鈴木ひかる、小出裕之、菱木麻美、江上寛通、橋本 博、濱島 義隆、出羽毅久、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 タンパク質の細胞内送達を可能にする多官能性リボソームの開発
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 齋藤和弘、小出裕之、星野 友、Shea Kenneth J.、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 温度に应答してペプチドを吸着・放出するナノゲル粒子の生体内利用に向けた検討
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 小出裕之、星野友、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 敗血症治療に向けた合成高分子ナノ粒子の開発
3. 学会等名 第 65 回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小出裕之、星野 友、 Shea Kenneth J.、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 敗血症治療に向けた多官能性ポリマーナノ粒子の開発
3. 学会等名 第29回バイオ・高分子シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤和弘、小出裕之、星野 友、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 ペプチドを可逆的に吸着・放出する温度応答性ナノゲル粒子の生体内応用
3. 学会等名 第29回バイオ・高分子シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Koide, Yu Hoshino, Yuri Noshimura, Yoshiko Miura, Naoto Oku, and Kenneth J Shea, Tomohiro Asai
2. 発表標題 Development of a plastic antibody that captures vascular endothelial growth factor (VEGF) for anticancer therapy
3. 学会等名 ACS meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ayaka Masuda, Hiroyuki Koide, Hiromichi Egami, Yoshitaka Hamashima, Naoto Oku, Tomohiro asai
2. 発表標題 Development of polymer nanoparticles adsorbing α -glucosidase for diabetes treatment
3. 学会等名 ACS meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Hirano, Hiroyuki Koide, Takahumi Ide, Yoshitaka Hamashima, Naoto Oku, Tomohiro Asai
2. 発表標題 Design of multi-functionalized liposome for adsorbing and neutralizing target molecules in vivo
3. 学会等名 ACS meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Koide, Kazuhiro Saito, Keiichi Yoshimatsu, Yu Hoshino, Naoto Oku, Kenneth J. Shea, Tomohiro Asai
2. 発表標題 Synthetic polymer nanoparticles that release toxic peptides below lower critical solution temperature for cancer therapy
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平田真也、小出裕之、落合広樹、鈴木ひかる、出羽毅久、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 凍結融解技術を駆使したリボソームによるタンパク質の細胞内送達
3. 学会等名 第67回日本薬学会東海支部総会・大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小出裕之、齋藤和弘、星野 友、Shea Kenneth、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 温度に応答して標的ペプチドを吸着・放出する合成高分子ナノ粒子の開発とがん治療応用
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 小出裕之
2. 発表標題 血液中で標的分子を吸着して中和する多官能性リボソームの開発
3. 学会等名 第29回日本血液代替物学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡本卓巳、小出裕之、山内郁実、星野 友、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 生体内で標的毒素を中和するポリマー結合PEG修飾リボソームの開発
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 小出裕之、星野 友、奥 直人、シェアケネス、浅井知浩
2. 発表標題 多官能性ポリマーナノ粒子の敗血症治療への応用
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 安野 豪、小出裕之、齊藤和弘、星野 友、シアケネス、奥 直人、米澤 正、浅井知浩
2. 発表標題 温度に応答して標的分子を吸着・放出するナノゲル粒子の開発とがん治療応用
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 安野 豪、小出裕之、米澤 正、浅井知浩
2. 発表標題 合成高分子ナノ粒子の精製方法がその機能に及ぼす影響
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 鈴木ひかる、小出裕之、菱木麻美、江上寛通、橋本 博、濱島義隆、出羽毅久、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 タンパク質の細胞内送達を可能にする多官能性リボソームの開発
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 齋藤和弘、小出裕之、星野 友、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 温度に応答して標的分子を吸着・放出するナノゲル粒子のがん治療への応用
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 山内郁実、小出裕之、土田大貴、星野 友、奥 直人、浅井知
2. 発表標題 生体内で標的毒素を中和するポリマーリガンド修飾リボソームの開発
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 小出裕之
2. 発表標題 機能性ナノ粒子を用いた難治性疾患治療法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平野寛士、小出裕之、井出貴文、濱島義隆、奥直人、浅井知浩
2. 発表標題 標的分子を吸着して中和する多官能性リポソームの開発
3. 学会等名 第28回DDSカンファランス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田彩香、小出裕之、江上寛通、濱島義隆、奥直人、浅井知浩
2. 発表標題 消化管で α -グルコシダーゼの機能を阻害するポリマーナノ粒子の開発
3. 学会等名 第28回DDSカンファランス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小出裕之、星野友、Shea Kenneth J.、奥直人、浅井知浩
2. 発表標題 敗血症治療に向けた多官能性ポリマーナノ粒子の開発
3. 学会等名 第29回バイオ・高分子シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小出裕之、星野友、奥直人、浅井知浩
2. 発表標題 敗血症治療に向けた合成高分子ナノ粒子の開発
3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤和弘、小出裕之、星野 友、Shea Kenneth J.、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 温度に应答してペプチドを吸着・放出するナノゲル粒子の生体内利用に向けた検討
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室ホームページ https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/~radiobio/
--

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	浅井 知浩 (Asai Tomohiro) (00381731)	静岡県立大学・薬学部・教授 (23803)	
研究分担者	奥 直人 (Oku Naoto) (10167322)	帝京大学・薬学部・教授 (32643)	
研究分担者	星野 友 (Hoshino Yu) (40554689)	九州大学・工学研究院・准教授 (17102)	

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			
米国	University of California, Irvine			