

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 1 日現在

機関番号：82626

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22700499

研究課題名（和文） 再生医療のための遺伝子導入の空間的・時間的コントロール

研究課題名（英文） Spacial and temporal control of gene transfer for tissue engineering applications

研究代表者

大矢根 綾子 (OYANE AYAKO)

独立行政法人産業技術総合研究所・ナノシステム研究部門・主任研究員

研究者番号：50356672

研究成果の概要（和文）：研究代表者らは近年、細胞接着因子およびDNAを担持させたアパタイト複合層による安全で高効率な遺伝子導入技術を開発した。本研究では、この遺伝子導入技術を再生医療に応用するための要素技術開発と feasibility study を行った。具体的には、複合層の組成と構造を精密に制御することによって、遺伝子導入の行われる場所とタイミングをコントロールする技術を確立した。さらに、ラット間葉系幹細胞を用いた *in vitro* 評価、およびラット骨欠損モデルを用いた *in vivo* 評価を行い、本遺伝子導入技術の骨組織再生医療における有用性を実証した。

研究成果の概要（英文）：Recently, we developed a safe and efficient gene transfer technique using DNA-cell adhesion molecule-apatite composite layers. In this study, we attempted to improve further this gene transfer technique and to perform feasibility assessment for tissue engineering applications. First, we established a spacial and temporal control technology of gene transfer by tuning composition and structure of the composite layers. Second, we applied our gene transfer system to osteoprogenitor cells and mesenchymal stem cells *in vitro*, and verified the enhanced osteoblastic differentiation of the cells. Furthermore, we demonstrated efficacy of our gene transfer system for *in vivo* bone tissue regeneration using a rat bone defect model.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	500000	150000	650000
2011年度	700000	210000	910000
2012年度	1700000	510000	2210000
総計	2900000	870000	3770000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学、医用生体工学・生体材料学

キーワード：再生医療、遺伝子導入、細胞接着因子、DNA、アパタイト複合層、プラスミド、遺伝子治療、コーティング

1. 研究開始当初の背景

近年、細胞を用いて失われた臓器や組織の機能を回復させたり、臓器や組織そのものを再生しようとする再生医療が注目されている。再生医療において重要な課題は、スキャ

ホールド上の目的の場所で、目的の細胞を、目的の細胞へと分化させることである。

細胞の分化を誘導するための手法の一つに、遺伝子導入が挙げられる。スキャホールド上での細胞分化を誘導するために、DNAを

表面に担持させた材料が開発されてきた。しかしこれらのシステムには、遺伝子導入効率や安全性が低いという問題の他、細胞接着性が低いという問題もあった。一方 Shen らは、ヒトの硬組織の主要無機成分であるリン酸カルシウム (CaP) の薄層中に DNA を担持させた複合層 (D-CaP 層) 表面において、安全かつ比較的高効率に遺伝子導入が行われることを明らかにした。しかし、この D-CaP 層も、一部の細胞を除けば細胞接着性は低い。他方研究代表者らは近年、D-CaP 層中に細胞接着因子であるラミニンやフィブロネクチン (Fn) を複合担持させることにより、同層表面の細胞接着性を向上させ、これにより遺伝子導入効率をさらに 1~2 桁向上させることに成功した。これらの複合層は、細胞接着性に優れ、同接着細胞の分化をコントロールする機能を備えた高機能スキャットホルドの表面素材として有用と期待される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、D-CaP 層による遺伝子導入技術のさらなる向上を図るとともに、再生医療における有用性を明らかにすることである。

遺伝子導入技術の高度化のため、まず初めに、D-CaP 層による遺伝子導入の空間的コントロールを試みた (次項: 3-1)。具体的には、基材表面の目的の場所に細胞に特異的に遺伝子を導入することを試みた。このような技術は、*in vivo* 再生医療における副作用低減や治療効果の増強、再生組織の形態的構築などにおいて有用と考えられる。

次に、D-CaP 層による遺伝子導入の時間的コントロールを試みた (次項: 3-2)。具体的には、D-CaP 層の溶解性を調節することによって、遺伝子発現のタイミングを制御することを試みた。このような技術は、未分化な細胞を目的の細胞へと効率的に分化誘導する上で有用と考えられる。

さらに、間葉系幹細胞を用いた *in vitro* 評価、および 2 種類の動物モデル (ラット骨欠損モデル、皮下埋入モデル) を用いた *in vivo* 評価を行い、D-CaP 層による本遺伝子導入技術の骨組織再生医療における有用性を検証した (次項 3-3)。

3. 研究の方法

(1) 遺伝子導入の空間的コントロール

DNA 及び機能分子を種々の濃度で含む CaP 過飽和水溶液を用いて、高分子基板表面に D-CaP 層を形成させた。DNA としては Firefly ルシフェラーゼ (FL) または Renilla ルシフェラーゼ (RL) の cDNA を含むプラスミドを用い、機能分子としては、Fn、脂質、または抗体を用いた。得られた D-CaP 層の組成と構造を、X 線光電子分光法、薄膜 X 線回折法、走査型電子顕微鏡観察、過飽和水溶液の化学分析などにより調べた。また、単一あるいは複数の D-CaP 層を培養液中に設置し、3 日間細胞培養 (遺伝子導入) を行った。培養後、ルシフェラーゼアッセイにより細胞への遺伝子導入効率を調べた。

(2) 遺伝子導入の時間的コントロール

DNA (FL の cDNA を含むプラスミド) および Fn を添加した CaP 過飽和溶液に、アパタイトの構成イオンと置換する無機イオン (炭酸イオンまたはフッ化物イオン) を種々の濃度で添加し、同溶液を用いて高分子基板表面に Fn 担持 D-CaP 層を形成させた。得られた複合層の組成と構造を、3-1. と同様の手法 (炭酸イオン検出のため赤外反射分光分析を追加) により評価した。また、同複合層の溶解性を、生理食塩水中へのカルシウム及びリンの溶出量分析により評価した。次に、各複合層の表面で種々の期間細胞培養 (遺伝子導入) を行った後、ルシフェラーゼアッセイにより細胞への遺伝子導入効率を調べた。

(3) 骨組織再生医療応用実験

種々の CaP 過飽和溶液を用いて、高分子あるいは焼結水酸アパタイト基板の表面に、D-CaP 層、Fn 担持 D-CaP 層、および脂質担持 D-CaP 層を形成させた。DNA としては FL または骨形成因子-2 (BMP-2) の cDNA を含むプラスミドを用いた。各複合層の表面で、種々の期間細胞培養 (遺伝子導入) を行った。培養後、細胞への遺伝子導入効率をルシフェラーゼアッセイにより、骨分化の程度を各種バイオアッセイにより調べた。また、上記の基板をラットの頭蓋骨欠損部あるいは皮下に埋入し、周辺組織における遺伝子発現量 (導入遺伝子および骨分化マーカー遺伝子)、ならびに骨組織再生量を評価した。

4. 研究成果

(1) 遺伝子導入の空間的コントロール

まず、得られた複合層 (FL の cDNA 使用) の組成と構造を評価したところ、過飽和溶液への機能分子の種類と添加濃度に応じて、複合層のアパタイト含有量、結晶性、表面ナノ構造、および機能分子担持量が変化することが分かった。次に、D-CaP 層の機能分子担持量と遺伝子導入効率との関係を調べた。その結果、DNA、Fn、および脂質については、D-CaP 層への担持量の増加に伴い、導入効率が向上することが分かった。抗体については、D-CaP 層への担持による導入効率の向上は認められたものの、担持量依存性は認められなかった。また、本研究で用いた機能分子の中では、脂質を D-CaP 層中に担持した場合に、遺伝子導入効率が最も向上した。

次に、Fn 担持 D-CaP 層を、FL または RL の cDNA を含むプラスミドを用いて作製した。得られた 2 種類の複合層を同一の培養皿内で隣接させて細胞培養 (遺伝子導入) を行った。ルシフェラーゼアッセイの結果、培養後の細胞は、自身が接着している直下の複合層由来の遺伝子のみを発現し、隣接の複合層由来の遺伝子はほとんど発現しなかった (バックグラウンドと同レベル) (図 1)。この結果から、Fn 担持 D-CaP 層によれば、同層表面に接着した細胞に選択的に遺伝子を導入できることが分かった。このような、遺伝子導入の場所特異性は、脂質担持 D-CaP 層についても確認された。

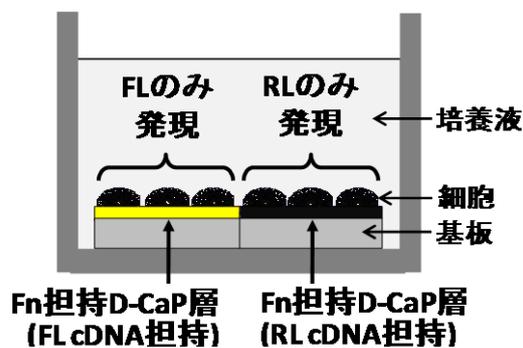


図 1 Fn 担持 D-CaP 層による場所特異的な遺伝子導入

さらに我々は、図 1 と同様の培養系を利用して、場所特異的な細胞分化誘導についても検討した。予備検討の結果、ある種の未分化細胞を、複合層毎に異なる遺伝子発現パターンを示す細胞へと誘導できることを明らかにした。以上のような場所特異的な遺伝子導

入は、従来の粒子状導入剤 (培養液中の細胞に振りかけて使用) では困難と考えられ、複合層による本遺伝子導入技術に優位性がある。場所特異性を発揮する本遺伝子導入技術は、*in vivo* 再生医療における副作用低減や治療効果の増強、再生組織の形態的構築などにおいて有用と考えられる。

(2) 遺伝子導入の時間的コントロール

まず、Fn 担持 D-CaP 層の組成・構造・溶解性を評価したところ、過飽和溶液への炭酸イオンまたはフッ化物イオンの添加濃度に応じて、D-CaP 層の結晶性、表面ナノ構造、および溶解性が変化することが分かった。これは、水酸アパタイト結晶格子への置換により、炭酸あるいはフッ化物イオンが Fn 担持 D-CaP 層中に導入されたためと考えられる。

Fn 担持 D-CaP 層に炭酸イオンを導入した場合には、複合層の溶解性が増大し、遺伝子導入効率は向上した。一方フッ化物イオンを導入した場合には、複合層の溶解性が低減し、遺伝子導入効率は低下した。

過飽和溶液へのフッ化物イオンの添加濃度を変化させたところ、添加濃度の増加に伴い Fn 担持 D-CaP 層のフッ化物イオン導入量は増加し、それによって複合層の溶解性は減少した。この効果によって、複合層表面における遺伝子導入の効率とタイミングを段階的に調節することができた (図 2)。たとえば、フッ化物イオンを導入していない Fn 担持 D-CaP 層では、培養 1 日後に高レベルの遺伝子発現が認められたのに対し、10 μ M のフッ化物イオンを添加した過飽和溶液で作製された複合層では、培養 5 日後になって初めて同等の遺伝子発現が認められた。

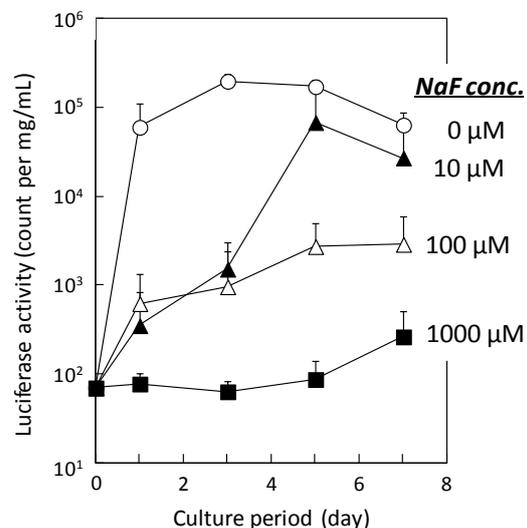


図2 Fn担持D-CaP層へのフッ化物イオンの導入による遺伝子導入のコントロール (NaF conc.: CaP 過飽和溶液への添加濃度)

以上のように、遺伝子導入の効率やタイミングをコントロールする技術は、細胞の分化を効率良く誘導するための要素技術として有用と考えられる。

(3) 骨組織再生医療応用実験

まず、脂質担持D-CaP層 (FLのcDNA使用)層を利用して、骨組織再生医療において有用なラット間葉系幹細胞に対し遺伝子導入を試みた。ルシフェラーゼアッセイの結果、本複合層によって、株化細胞だけでなくラット間葉系幹細胞に対してもFL遺伝子を導入できることを確認した。

次に、レポーター遺伝子に代わってBMP-2のcDNAを含むプラスミドを用いてFn担持D-CaP層及び脂質担持D-CaP層を基板上に形成させた。同層表面において、骨芽細胞系株化細胞であるMC3T3-E1細胞を培養し、*in vitro*骨分化誘導実験を行った。その結果、Fn担持D-CaP層の表面ではコントロール群 (CaP層およびD-CaP層)に比べて、細胞の骨分化が有意に促進されることを明らかにした。

さらに、人工骨モデル材料である焼結水酸アパタイト基板の表面に上記の複合層 (BMP-2のcDNA使用)を形成させてラットの頭蓋骨欠損部に移植した。その結果、周辺組織における骨分化マーカーの遺伝子発現量および新生骨形成量が、コントロール群に比べて有意に増大した。また、Fn担持D-CaP層あるいは脂質担持D-CaP層を焼結水酸アパタイトの連通多孔体の表面に形成させ、これをラットの皮下 (骨組織のない部位)に移植した場合にも、骨欠損部と同様の遺伝子発現の結果が得られた。

これらの結果から、本遺伝子導入法によれば、*in vitro*だけでなく*in vivo*においても細胞の分化を誘導でき、周辺組織の再生を促進できることが示された。機能分子担持D-CaP層は、組織再生用スキャホールドとして有用な三次元多孔体の全表面、あるいは一部表面にもパターン形成できる。適当な物性と形状を有するスキャホールドを選択し、同スキャホールド表面に適当なtherapeutic geneと機能分子を含むD-CaP層をパターン形成することによって、骨組織だけでなく、他の様々な組

織の再生にも適したスキャホールドをカスタマイズできると期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者には下線)

[雑誌論文] (計13件)

- ① A. Oyane, H. Araki, Y. Sogo, A. Ito, and H. Tsurushima, "Spontaneous assembly of DNA-amorphous calcium phosphate nanocomposite spheres for surface-mediated gene transfer," *CrystEngComm*, in press. 査読有、DOI: 10.1039/C3CE40264A
- ② Y. Yazaki, A. Oyane, H. Tsurushima, et al., 7人中2番目, "Coprecipitation of DNA-lipid complexes with apatite and comparison with superficial adsorption for gene transfer applications," *J. Biomat. Appl.*, in press. 査読有、DOI: 10.1177/0885328213486706
- ③ X.P. Wang, A. Ito, X. Li, et al., 7人中6番目, "DNA-lipid-apatite composite layers enhance gene expression of mesenchymal stem cells," *Mat. Sci. Eng. C*, **33**, 512-518 (2013). 査読有、DOI: 10.1016/j.msec.2012.09.023
- ④ A. Oyane, H. Araki, Y. Sogo, A. Ito, and H. Tsurushima, "Coprecipitation of DNA and calcium phosphate using an infusion fluid mixture," *Key Eng. Mater.*, **529-530**, 465-470 (2013). 査読無、DOI: 10.4028/www.scientific.net/KEM.529-530.465
- ⑤ Y. Yazaki, A. Oyane, H. Araki, et al., 7人中2番目 "Fabrication of DNA-antibody-apatite composite layers for cell-targeted gene transfer," *Sci. Technol. Adv. Mater.* **13**, 064204 (8pp) (2012). 査読有、DOI: 10.1088/1468-6996/13/6/064204
- ⑥ 大矢根 綾子、矢崎 侑振、鶴嶋 英夫他、7人中1番目 「リン酸カルシウム複合層を利用した遺伝子導入と再生医療応用」無機マテリアル学会会誌 2012年度特集号, **19**, 466-472 (2012) 査読無、なし
- ⑦ A. Oyane, X.P. Wang, Y. Sogo, A. Ito, and H. Tsurushima, "Calcium phosphate composite layers for surface-mediated gene transfer", *Acta Biomater.* **8**, 2034-2046 (2012) 査読有、DOI: 10.1016/j.actbio.2012.02.003
- ⑧ A. Oyane, Y. Yazaki, H. Araki, et al., 7人中1番目, "Fabrication of a DNA-lipid-apatite composite layer for efficient and area-specific gene transfer," *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* **23**, 1011-1019 (2012). 査読有、DOI: 10.1007/s10856-012-4581-y

- ⑨ X.P. Wang, A. Oyane, H. Tsurushima, Y. Sogo, X. Li, and A. Ito, "BMP-2 and ALP gene expression induced by BMP-2 gene-fibronectin-apatite composite layer," *Biomed. Mater.*, **6**, 45004-45009 (2011). 査読有、DOI: 10.1088/1748-6041/6/4/045004
- ⑩ X.P. Wang, A. Ito, X. Li, Y. Sogo, and A. Oyane, "Signal molecules-calcium phosphate coprecipitation and its biomedical application as a functional coating," *Biofabrication*, **3**, 22001-22011 (2011). 査読有 DOI: 10.1088/1758-5082/3/2/022001
- ⑪ Y. Yazaki, A. Oyane, Y. Sogo, A. Ito, A. Yamazaki, and H. Tsurushima, "Control of gene transfer on DNA-fibronectin-apatite composite layer by incorporation of carbonate and fluoride ions," *Biomater.*, **32**, 4896-4902 (2011). 査読有 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.03.021
- ⑫ 大矢根綾子「溶液化学に立脚した有機-無機複合体の創製と医療応用」、バイオマテリアル-生体材料-、**29**, 35-40 (2011). 査読無、http://kokuhoken.net/jsbm/journal/past_29.html
- ⑬ 大矢根綾子、鶴嶋英夫、伊藤敦夫「Surface-mediated transfection のためのバイオセラミックスの設計と展開」、バイオマテリアル-生体材料-、**28**, 109-115(2010). 査読無、http://kokuhoken.net/jsbm/journal/past_28.html
- [学会発表] (計 23 件)
- ① A. Oyane, Y. Yazaki, W. Zhang, et al., 8 人中 1 番目, "Biomimetic calcium phosphate coating and application to gene delivery," 4th Asian Biomaterials Congress, 2013 年 6 月 26 日, Hong Kong (China)
- ② 大矢根綾子、矢崎侑振、王秀鵬他、7 人中 1 番目「遺伝子導入機能を有すアパタイト複合層の設計と応用」日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012、2012 年 11 月 27 日、仙台国際センター (宮城県)
- ③ A. Ito, Y. Sogo, A. Oyane, et al., 7 人中 3 番目, "Signal molecule-apatite composite layers; from enhanced tissue regeneration to cancer immunotherapy," 12th Asian BioCeramics Symposium (ABC2012), 2012 年 11 月 19 日, National Cheng Kung University, Kuang-Fu Campus (Taiwan)
- ④ 大矢根綾子「リン酸カルシウム形成技術の開発とバイオメディカル応用」産総研オープンラボ講演会、2012 年 10 月 25 日、産業技術総合研究所つくばセンター (茨城県)
- ⑤ A. Oyane, H. Araki, Y. Sogo, A. Ito, and H. Tsurushima, "Coprecipitation of DNA and calcium phosphate using an infusion fluid mixture," 24th International Symposium on Ceramics in Medicine (Bioceramics 24), 2012 年 10 月 23 日, Fukuoka (Japan)
- ⑥ S. Bodhak, M. Kikuchi, A. Oyane, Y. Sogo, H. Tsurushima, and A. Ito, "Calcium phosphate composite coating for surface mediated non-viral gene transfer," *Materials Science & Technology* 2012, 2012 年 10 月 10 日, Pennsylvania (USA)
- ⑦ 大矢根綾子、荒木裕子、十河友、伊藤敦夫、鶴嶋英夫「医療用輸液を用いた DNA-リン酸カルシウム複合層の形成と遺伝子導入応用」日本セラミックス協会第 25 回秋季シンポジウム、2012 年 9 月 21 日、名古屋大学 (愛知県)
- ⑧ Y. Yushin, A. Oyane, A. Ito, et al., 7 人中 2 番目 "Effect of ion incorporation into a DNA-fibronectin-apatite composite layer on its gene transfer capability," The 9th World Biomaterials Congress, 2012 年 6 月 5 日 Chengdu (China)
- ⑨ A. Oyane, Y. Yushin, H. Araki, et al., 7 人中 1 番目, "A DNA-lipid-apatite composite layer mediates efficient and area-specific gene transfer," The 9th World Biomaterials Congress, 2012 年 6 月 3 日, Chengdu (China)
- ⑩ 大矢根綾子 「リン酸カルシウム形成技術の開発とバイオメディカル応用」ナノテクノロジービジネス推進協議会 NBCI 「TIA-nano の見える化」第 2 回講演会、2012 年 2 月 29 日、日本教育会館 (東京都)
- ⑪ 矢崎侑振、大矢根綾子、鶴嶋英夫他、7 人中 2 番目「抗体担持による DNA-アパタイト複合層の遺伝子導入能向上」医工連携フォーラム、2012 年 1 月 18 日、物質・材料研究機構 (茨城県)
- ⑫ A. Oyane, Y. Yazaki, H. Tsurushima, Y. Sogo, A. Ito, and A. Yamazaki, "Area-specific gene transfer on a DNA-Fibronectin-Apatite composite layer," 11th Asian BioCeramics Symposium (ABC2011), 2011 年 11 月 30 日, National Institute for Materials Science (Ibaraki)
- ⑬ Y. Yazaki, A. Oyane, H. Tsurushima, Y. Sogo, A. Ito, and A. Yamazaki, "Antibody

- immobilized in a DNA-apatite composite layer enhances gene transfer efficiency,” 11th Asian BioCeramics Symposium (ABC2011), 2011年12月1日, National Institute for Materials Science (Ibaraki)
- ⑭ A. Oyane, H. Tsurushima, Y. Yazaki, et al., 7人中1番目, “Control of efficiency and timing of gene transfer on apatite-based composite layers,” International Conference on Biomaterials Science 2011 (ICBS2011), 2011年3月16～17日, Tsukuba International Congress Center (Ibaraki)
- ⑮ H. Tsurushima, W. Zhang, A. Oyane, et al., 7人中3番目, “Bone engineering using BMP-2 gene-fibronectin-apatite composite layer,” International Conference on Biomaterials Science 2011 (ICBS2011), 2011年3月16～17日, Tsukuba International Congress Center (Ibaraki)
- ⑯ 大矢根綾子, 矢崎侑振, 鶴嶋英夫, 十河友, 伊藤敦夫, 山崎淳司「アパタイト複合層を利用した場所特異的遺伝子導入」つくば医工連携フォーラム 2011, 2011年1月26日, 文部科学省研究交流センター (茨城県)
- ⑰ A. Oyane, H. Tsurushima, W. Zhang, Y. Sogo, A. Matsumura, and A. Ito, “DNA-adhesion molecule-apatite composite layers on biomaterial surfaces to promote tissue regeneration,” 8th Korea-China Symposium on Biomaterials and Nano-bio Technology, 2010年12月18日, Pyeongchang (Korea)
- ⑱ A. Ito, Y. Sogo, H. Mutsuzaki, et al., 9人中7番目, “Bioactive molecules-apatite composite layers for tissue regeneration,” 5th International Symposium on Apatites and Correlative Biomaterials (ISACB2010), 2010年12月11日, Cairns Convention Center (Australia)
- ⑲ 大矢根綾子, Wei Zhang, 十河友, 伊藤敦夫, 鶴嶋英夫「BMP-2 遺伝子-フィブロネクチン-アパタイト複合層による in vivo 骨組織再生」第32回日本バイオマテリアル学会大会, 2010年11月29日, グランドプリンスホテル広島 (広島県)
- ⑳ 王秀鵬, 大矢根綾子, 鶴嶋英夫他, 8人中2番目「Ectopic BMP-2 and ALP gene expression on a BMP-2 DNA-fibronectin-apatite composite layer」第32回日本バイオマテリアル学会大会, 2010年11月29日, グランドプリンスホテル広島 (広島県)
- ㉑ 大矢根綾子「溶液化学に立脚した有機-無機複合体の創製と医療応用」第32回日本バイオマテリアル学会大会, 2010年11月29日, グランドプリンスホテル広島 (広島県)
- ㉒ 鶴嶋英夫, Wei Zhang, 大矢根綾子, 十河友, 伊藤敦夫, 松村明「BMP-2 遺伝子とフィブロネクチンを含むアパタイト層を持つ医療材料の開発-骨誘導機能性医療材料-」第69回日本脳神経外科学会学術総会, 2010年10月27日, 福岡コンベンションセンター (福岡県)
- ㉓ 鶴嶋英夫, 大矢根綾子, 伊藤敦夫, 松村明 “Highly efficient gene transfer system using laminin-DNA-apatite composite layer,” 第16回日本遺伝子治療学会学術集会 2010年7月1日, 栃木県総合文化センター (栃木県)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計1件)

名称: 遺伝子導入用基材とその作製方法
発明者: 大矢根綾子, 荒木裕子, 伊藤敦夫, 十河友, 鶴嶋英夫, Subhadip Bodhak
権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願 2012-199854

出願年月日: 2012年9月11日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

・ホームページ <http://staff.aist.go.jp/a-oyane/>
・受賞

① 大学女性協会守田科学研究奨励賞「バイオミネラリゼーションの科学と医療応用」大矢根綾子, 2013年5月25日 (予定)

② ABC Award (11th Asian BioCeramics Symposium (ABC2011)), “Antibody immobilized in a DNA-apatite composite layer enhances gene transfer efficiency,” 矢崎侑振, 大矢根綾子, 鶴嶋英夫, 十河友, 伊藤敦夫, 山崎淳司, 2011年12月2日

③ バイオマテリアル学会 バイオマテリアル科学奨励賞「溶液化学に立脚した有機-無機複合体の創製と医療応用」大矢根綾子, 2010年11月29日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大矢根 綾子 (OYANE AYAKO)

独立行政法人 産業技術総合研究所・ナノシ

ステム研究部門・主任研究員
研究者番号：50356672