

令和元年6月19日現在

機関番号：13201

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H05353

研究課題名(和文)パーキンソン病治療用多機能ハイドロゲルの実用化に向けた階層的評価

研究課題名(英文) Deeply evaluation of multi-functional hydrogel for cell-based therapy of Parkinson's disease

研究代表者

中路 正 (Nakaji-Hirabayashi, Tadashi)

富山大学・大学院理工学研究部(工学)・准教授

研究者番号：10543217

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,500,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病治療において、最も有望視されている細胞移植のための移植用補助材料としてハイドロゲルシステムを構築することに成功した。動物実験の結果、本システムは、細胞生着率の向上と *in situ*での分化誘導の促進を担っており、病態改善を劇的に促進することが明らかとなった。そのメカニズムについて様々な視点から検討を進めた結果、移植細胞の分化誘導の過程で徐々にゲルシステムが生分解し消失してホスト組織との統合を阻害しないこと、移植細胞がドーパミン神経へ分化した後、電気伝達を行っており神経網が再建されていることが明らかとなった。これらの成果は、本システムの実用化にとって重要な基礎知見である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、申請者が開発したハイドロゲルシステムの実用性を裏付ける上で大きな重要性を持つものであることはもちろんのこと、さらに、神経網構築に至るメカニズムに関する新知見の提案にもつながら学術的価値の高いものとする。本成果を基に、開発技術が臨床応用につながれば、社会への貢献度も非常に大きい。加えて、本研究課題で新規に開発した、"semi vivo" 評価系は、動物実験代替モデルとしての可能性が見出され、生体材料開発研究、化粧品開発研究、組織・細胞生物学研究といった学術研究にも貢献できるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：In this work, the novel hydrogel system for cell-based therapy of Parkinson's disease could be constructed. From the animal experiment, it was demonstrated that this hydrogel system improved the graft survival and facilitated the differentiation into dopamine neuron of engrafted cells, and the disease state improved drastically by using this hydrogel system. Additionally, I evaluated the mechanism for the regeneration of neural network by cell-hydrogel co-transplantation. From these study, it was indicated that 1) hydrogel system slightly degrades in the state of the differentiation into dopamine neurons and does not inhibit the integration between transplanted dopamine neurons and host striatum, 2) dopamine neurons in hydrogel system construct the neural network and carry out the electrical transmission. These results are very important information to put this hydrogel system to practical use.

研究分野：バイオマテリアル科学

キーワード：パーキンソン病 キメラタンパク質 タンパク質アンカーリング semi vivo 細胞移植 神経網再建

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病の再生医療では、細胞移植による神経網の再生が最も有力な治療法と考えられている。その理由として、成人脳でも神経幹細胞が存在すること [J. Neurogen., 2014, 28, 5-29] や挫滅した神経網を再生する細胞の不足 [Radiology, 2006, 241, 822-830] が明らかにされたこと、また近年、幹細胞から調製された細胞の移植により、パーキンソン病の病態の改善が認められたこと [Biol. Pharm. Bulletin, 2013, 36, 171-175; P. N. A. S. USA, 2008, 105, 5856-5861] が挙げられる。しかしながら、未だ、十分な治療法として確立されるには至っていない。それは、移植細胞の生着率が極めて低いこと、また、生着細胞が組織内で制御されないことにより神経網再建が不十分で完全な病態改善には至らないためと考えられる。その他、様々な問題があるが、前述の二点は、解決すべき最優先課題である。

これまでに当該研究者は、パーキンソン病の治療のための細胞移植医療において、細胞の生着や in situ 機能制御 (分化誘導や神経網再構築) を補助するハイドロゲルの開発を進めており、図 1 に示す 4 つの機能「足場の提供 (左上)」「神経栄養因子アンカーリングによる細胞制御 (右上)」「免疫単糖細胞の浸潤抑制 (左下)」「神経栄養因子の段階的な作用のためのタンパク質徐放微粒子 (右下)」の個々の有効性を立証してきた。しかしながら、これまでの成果を実用化するためには、未だ未解明な部分や、いくつかの懸念事項を払しょくしなければならない。

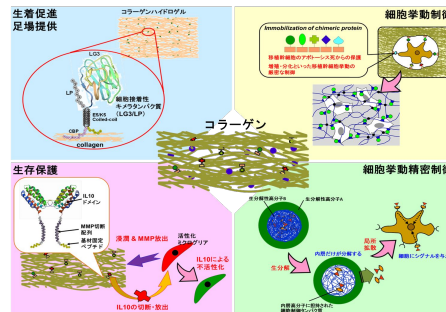


図 1. 移植細胞保護 & 精密制御ハイドロゲルシステム: 細胞生着・保護能と生着細胞の分化誘導能を有する。

2. 研究の目的

これまでの研究成果を実用化に導くべく、本研究課題では、4 つの機能を複合化させた「タンパク質アンカーリングインジェクタブルゲル」を用いた細胞移植による病態改善のより詳細な分析および実用化に向けた基礎知見の集積、またハイドロゲルシステムを利用した細胞移植による神経網再構築のメカニズムの解明、移植細胞の生着・分化誘導そして神経網再生をさらに促進できるハイドロゲル材料の設計指針を構築するための化学的・物理学的観点での知見集積を目指し研究を実施した。

研究課題の小テーマについては 4 つの機能を組み合わせたハイドロゲルシステムの性能を動物実験により評価し、パーキンソン病の病態改善について詳細な評価を実施する。予備検討において、病態の改善の可能性が強く示唆される結果を得ていることから、この結果の真偽を定量的に証明することが小テーマの目標となる。

小テーマは、本研究課題の中で最も困難を極めるであろう小テーマである。具体的に説明すると、まず、図 2 に中脳黒質のドーパミン神経網が挫滅した時の中脳黒質と被殻・視床部の連結の概略図を示すが、パーキンソン病を発症した場合、ドーパミン神経の変性・脱落と同時に、各部に接続する黒質線条体路 (図 2, Nigrostriatal pathway) も消失することが分かっている。つまり、線条体のドーパミン神経網の再構築だけでなく、各部との神経接続の再構築がなければ、病態改善しないといえる。これまで、in situ でのドーパミン神経の誘導と神経網再構築を念頭にして材料開発を進めてきたが、予備検討で得られた病態改善はなぜ起こりえたのか、その経路についてもブラックボックスである。そこで 4 年の研究期間で、ドーパミン神経が再構築されてからの経路および神経網接続、パーキンソン病の改善に至るまでの宿主組織の動態を階層的に調査する。特に、ドーパミン神経網が補填されることにより、どのように宿主組織と融合し神経網が再構築されるのか、そして、何がトリガーとなっているのか、さらには、各部との神経同士の連結がどのように起こっているのか等を in vitro / in vivo 両面から評価する。

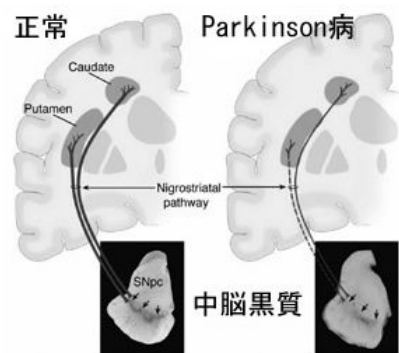


図 2. 正常およびパーキンソン病時の中脳黒質と大脳皮質との神経連結の概略。

小テーマは、およびの成果を踏まえて移植細胞にとって最良の環境を提供するべく、ハイドロゲルの改良のための検討を実施する。特に、これまでには細胞の生化学的な制御にのみ着目した材料設計を実施してきたが、物理的な性質 (硬度や分解消失過程など) も考慮した設計が必要ではないかと考えられる。そこで、このテーマでは、ポリマーコーティング表面を用いて、材料表面の化学・物理学的挙動と細胞挙動との相関を精査し、ハイドロゲル開発のための基礎知見の集積も実施する。

本研究課題は、申請者が開発したハイドロゲルシステムの実用性を裏付ける上で大きな重要性を持つことはもちろんのこと、加えて、神経網構築に至るメカニズムに関する新知見の提案にもつながる可能性があり学術的価値の高いものとする。本成果を基に、開発技術が臨床応用につながれば、社会への貢献度も非常に大きいと期待される。

3. 研究の方法

パーキンソン病動物への細胞・材料の共移植を実施し、組織内でのそれらの動態、また、ホスト組織への浸潤や統合などを階層的に評価するとともに病態改善の度合いやその速さを評価(小テーマ)し、さらに、誘導されたドーパミン神経を起点としてどのような経路をたどりパーキンソン病の病態改善に至るのか(小テーマ)を明らかにする。さらに、ハイドロゲルの化学的・物理学的な性質と細胞挙動の相関を調査しハイドロゲル改良の指針の確立を目指す(小テーマ)。

【研究計画の全体像】

これまでに開発したハイドロゲルシステムのパーツは、図1に示す通り、各種キメラタンパク質担持ハイドロゲルおよび神経分化因子の精密徐放微粒子から構成される。まず、ハイドロゲルとしてアテロコラーゲンを基礎として、ハイドロゲルに担持させるためにコラーゲン結合ペプチドを融合したキメラタンパク質 神経細胞接着性キメラタンパク質 (LGCP, 原著 [Nakaji-Hirabayashi, T. et al. *Bioconjugate Chem.*, **2012**, 23, 212-221; Nakaji-Hirabayashi, T. et al. *Bioconjugate Chem.*, **2013**, 24, 1798-1804]), 抗炎症性インターロイキン 10 キメラタンパク質 (IL10CP, 原著 [Nakaji-Hirabayashi, T. et al. *J. Mater. Chem. B*, **2014**, 2, 8598-8607]), 脳由来神経栄養因子キメラタンパク質担持による細胞機能制御 (BDNF-CBP, 原著 [Nakaji-Hirabayashi, T. et al. *Biomaterials*, **2009**, 30, 4581-4589]), そして、微粒子からの選択徐放を可能とするためヒアルロン酸結合性ペプチドを融合したグリア細胞由来神経栄養因子キメラタンパク質 (GDNF-HBP, 原著 [Gujral, C. et al. *J. Controlled Release*, **2013**, 168, 307-316]) を大腸菌発現系を用いて合成した。

GDNF 精密徐放微粒子は、乳酸 - グリコール酸共重合体を外層に、ヒアルロン酸を内層に有する二層構造をとり、内層のヒアルロン酸に GDNF-HBP が担持されている。この微粒子は超音波法を利用して作製し、サイズ分画により精製したものを使用した (原著 [Gujral, C. et al. *J. Controlled Release*, **2013**, 168, 307-316])。

移植細胞は、緑色蛍光タンパク質 (GFP) を恒常発現したラット由来神経前駆細胞を用い、移植後の追跡を簡便にする。また、検体としてパーキンソン病モデル SD ラット (オス, 右脳黒質挫滅型) を用いた (原著 [Nakaji-Hirabayashi, T. et al. *Bioconjugate Chem.*, **2013**, 24, 1798-1804])。

in vivo 評価では、組織切片の組織染色・蛍光免疫染色法、および左旋回運動評価と補講評価、また移植細胞の GFP 恒常発現を利用して、GFP の mRNA 量からの生存率評価を実施し、詳細な分析を行った。また、組織との統合やハイドロゲルシステムの消失について、核磁気共鳴イメージング (MRI) を用いた経時的観察を行った。

さらに、生存下での脳組織を電気生理学的に評価し、神経網再建の追跡を試みる。加えて、神経ジャンクション形成の in vivo での経時観察には限界があることから、生体外で再現・評価できる系を構築する。ここで、"Semi vivo", つまり、組織と組織に類似したハイドロゲルを組み合わせた実験系を用いて、神経網再建をリアルタイムで追跡することを目指す。

加えて、移植細胞にとって最良の環境を提供するべく、ハイドロゲル素材の改良を目的として、化学的・物理学的な材料組成と細胞挙動の相関に関する基礎知見を得ることを目指した。このために、ポリマーコーティング表面やポリマーブラシ表面を利用した。これは、表面組成を単純に且つ表面の物理学的組成を変化させても化学的性質が変化しない表面を構築するためにポリマーコーティング表面の利用が最良と考えられたためである。

4. 研究成果

本ハイドロゲルシステムの基本設計は、移植細胞接着足場の提供と組織と統合するまでの間の物理的な隔離による保護、迎撃型抗炎症性サイトカイン選択徐放システムによる炎症反応からの保護、および、神経網再生のための効率的な分化誘導の機能を複合化させたシステムである。特に、ゲル担持神経栄養因子により成熟神経への分化を誘引し、分化過程にある中後期分化神経が産生する分解酵素 (ヒアルロニダーゼ) により微粒子内の終分化誘導神経栄養因子が放出される仕組みは、in vivo / in situ での段階的因子作用を可能にする画期的なシステムであると、本科研費申請前に行った予備検討結果から、強く期待された。

本ハイドロゲルシステムを用いたパーキンソン病の病態改善評価に先立ち、ハイドロゲルシステムの改良を行った。神経分化において神経栄養因子が多段階に作用することが重要 [Lewin, G. R., et al. *Annu. Rev. Neurosci.* **1996**, 19, 289-317; Kirik, D., et al. *Nat. Rev. Neurosci.*, **2002**, 3, 383-394] であることが指摘されているが、加えて BDNF および NGF を作用させ、その分化誘導過程で、GDNF を作用させることにより、最も効率良くドーパミン神経へ誘導できることを我々は、本研究の中で突き止めた。それを踏まえて、ハイドロゲルシステムを構築した。

このシステムの有効性および再現性を定量的に評価した結果、免疫抑制剤非投与下で、生着率を $53.9 \pm 5.8\%$ に向上させ (細胞のみでの移植では生着率は 5% 未満) (図 3A), パーキンソン病ラット (右脳線条体のドーパミン神経網をヒドロキシドーパミンにより完全に破壊) の劇的な病態改善を示した。また、病態改善は、行動試験 (アポモルフィンローテーションテスト: パーキンソン病発症時は左旋回運動を行う, 図 3B 参照) において、本ハイドロゲルシステムを用いた細胞移植群 (図 3B 赤) で、有意な左旋回運動数の減少が認められることも明らかとなった。

劇的な改善の理由として、キメラタンパク質の特性を活かした利用、特にキメラタンパク質・

高分子を利用した、細胞制御タンパク質の担持や選択徐放の新規システム構築により、これまで不可能とされた、局所で且つ継続的な細胞へのシグナル伝達に基づく *in vivo* / *in situ* での細胞制御が可能となったこと起因するものと考えられる。

組織染色による、移植細胞および宿主組織の挙動を観察すると、図 4A に示す通り、本ハイドロゲルシステムを使用した場合は、移植後 3 週を超えると免疫担当細胞であるミクログリアの浸潤がほぼなくなり、移植細胞が宿主と複合化されているのが分かった。また、本ハイドロゲルシステムを用いた場合のみ、移植後 15 週目でドーパミン神経マーカーであるチロシンヒドロキシラーゼ (TH) の発現を示しており (図 4B)、細胞の *in situ* 分化誘導が目的通り達成できていることが分かった。

また、MRI によりハイドロゲルの消失について評価した。この評価では、ハイドロゲル中の水分子が組織中の水分子と緩和時間が異なるのを利用してゲルを画像化する T2 強調画像を利用した。その結果、移植後 9 週までは移植部位にゲルが残存していることが認められたが、12 週になるとゲルの残存が明確ではなくなり、15 週目では MRI により検知することが困難となった。それらの結果から 15 週目においてハイドロゲルシステムはすべて宿主組織に置き換わっているであろうと考えられた。

次に、移植細胞によるドーパミン神経ネットワークの再構築のメカニズムの解明、また線条体再建後の被殻・視床部へとつながる神経網の再建のメカニズムの解明を目指した研究を実施した。まず我々は、*in vivo* での評価と同時に、*in vitro* で *in vivo* に近い情報を得るための「*semi vivo*」評価系の構築を目指した。採取した宿主組織を培養により維持するとともに、一部をくり抜きハイドロゲルシステムに置換して神経網の再建などを評価しようと試みた。

この *semi-vivo* システムの構築にかなりの時間を費やしてしまった。*In vitro* での脳神経組織の最適な培養条件 (最低 4 週間の培養が可能な条件) の探索にかなり手を焼いてしまったが、組織スライスの厚さを 500 – 600 μm とすることで、さらに CO₂ インキュベーター内の酸素濃度を高くすることにより、短期間での脳組織培養が可能となった。続いて、神経組織の維持のための培養条件の決定にも苦労を重ねたが、神経栄養因子類の濃度を通常の細胞培養より高く保つことにより、最適条件を決定した。

次にこの培養組織での電気生理による神経網の作用に関する評価を実施した。まず、パーキンソン病モデルラットへの細胞 - ハイドロゲルシステムの移植後 2 週後と 15 週後の組織を用いて、移植部位周辺の電気生理学的評価を実施した結果、移植 2 週に比べ、15 週間後の方が電流値が 6 倍に増加し、分化誘導した細胞が組織内で機能している可能性が示唆された。次に、移植部位から被殻・視床部まで大きく組織を抽出し、神経の電気伝達に関して評価した結果、夾雑物によるノイズが非常に大きいため、我々が最終的に見ようとしている「神経組織の再構築による神経伝達が行われている」という立証は困難であった。これは、脳組織内での様々な場所で電気伝達が行われているためと予想され、それを規格化して図 2 に示すような Nigrostriatal pathway の再建に伴う電気生理のみを抽出することができないためと考えられた。電気生理による検討のための予備検討および実験系の構築に 2.5 年を要してしまい、かつ、予想していたこと以上に克服困難な現象が出てきたために、当初の最終目標である神経網再建のメカニズムの解明には至らなかった。しかしながら、移植部位周辺の電気生理学的評価から、*in situ* で分化誘導されたドーパミン神経は、電気伝達能力を有していること、*semi vivo* システムの構築は可能であることの 2 点は立証することができたと考えている。*semi vivo* システムに関しては、もう少し改良が必要であると考えられるが、現在強く求められている「動物実験代替システム」への拡張が可能であるという新たな一歩を示せたのではないかと考えている。

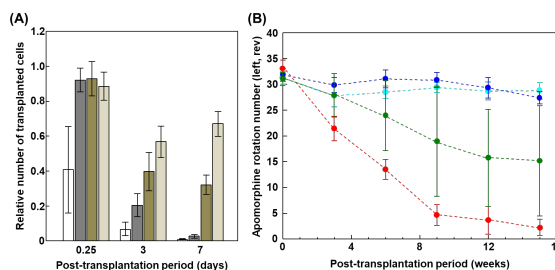


図 3. (A) 細胞およびハイドロゲルを共移植した時の細胞生着率 (n = 6). IL10- and LG-collagen 群 (細胞接着性キメラタンパク質および抗炎症性サイトカイン迎撃型キメラタンパク質を担持させたハイドロゲル - 細胞共移植群) において、移植した細胞に対して半数以上の細胞が生着している。(B) 細胞 - ハイドロゲルを移植したパーキンソン病モデルラットのアポモルフィンローテーションテスト。

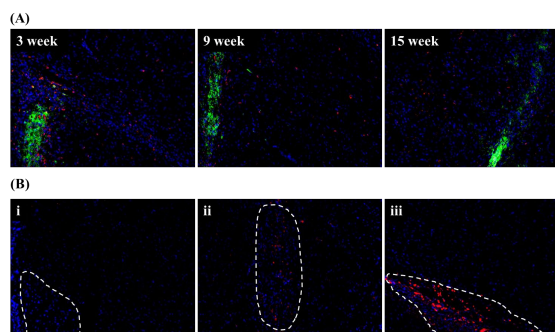


図 4. (A) 本開発ハイドロゲルシステムを利用して移植した場合における、抗 GFP 抗体により蛍光免疫染色された移植細胞 (緑) と抗 Iba1 抗体により蛍光免疫染色された宿主ミクログリア (赤) の局在。(B) 移植後 15 週目のアテロコラーゲンを用いて移植した細胞 (i), BDNF および NGF を担持したハイドロゲルと移植した細胞 (ii), および本ハイドロゲルシステムと共に移植した細胞 (iii) のドーパミン神経マーカー抗体 (anti-TH) による蛍光免疫染色結果。

さらに本課題では, semi vivo システムの構築と並行して, ハイドロゲルシステムの改良に重要な基礎知見となる「細胞挙動と材料の化学的・物理学的特性との相関」に関して, 第三のテーマとして検討を進めてきた。まずは, 生体組織や細胞に対して不可侵な材料表面, すなわち生体物質非応答性の材料表面の構築条件などの探索から始まり, そのような表面であっても, 表面硬度が高くなれば, 生体物質非応答性が発現しなくなることを, 言い換えれば, 生体物質非応答性の発現には, 化学的組成の最適化と物理学的組成の最適化の両方が必要であることを見出し, 論文発表も行った (図 5)。加えて, 一般的に細胞やタンパク質と相互作用し, 細胞が接着するような化学組成であっても, 表面が非常に柔らかい (100 kPa ~ 1 MPa) 条件が加わると, 細胞やタンパク質が接着・吸着しにくいことも見出した。

これらの重要な基礎知見を踏まえて, 化学的・生化学的な組成に加え, 物理学的組成, 特にベースゲルの硬度を考慮したハイドロゲルシステムの改良を実施した。このテーマに関しては, 本課題を基研究として採択された「国際共同研究強化加速基金 (国際共同研究強化); 17KK0130 (2017-2018)」で実施しており, その成果報告書に詳細を記載しているので参照していただきたい。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 14 件, すべて査読有)

- [1] Yamazawa, Y.; Kato, H.; [Nakaji-Hirabayashi, T.*](#); Yoshikawa, C.; Kitano, H.; Ohno, K.; Saruwatari, Y.; Matsuoka, K. Bioinactive semi-interpenetrating network gel layers: zwitterionic polymer chains incorporated in a cross-linked polymer brush. *J. Mater. Chem. B*, **2019**, accepted (2019, May. 31).
- [2] Patel M.; [Nakaji-Hirabayashi, T.](#); Matsumura, K. Effect of dual-drug-releasing micelle-hydrogel composite on wound healing in vivo in full-thickness excision wound rat model. *J. Biomed. Mater. Res. A*, **2019**, *107A*, 1094-1106.
- [3] [Nakaji-Hirabayashi, T.*](#); Fujimoto, K.; Yoshikawa, C.; Kitano, H. Functional surfaces for efficient differentiation of neural stem/progenitor cells into dopaminergic neurons. *J. Biomed. Mater. Res. A*, **2019**, *107A*, 860-871.
- [4] Ahmed, S.; [Nakaji-Hirabayashi, T.](#); Watanabe, T.; Hoshaka, T.; Matsumura, K.* Freezing assisted gene delivery combined with polyampholyte nanocarriers. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **2017**, *3*, 1677-1689.
- [5] Nishida, M.; [Nakaji-Hirabayashi, T.*](#); Kitano, H.; Saruwatari, Y.; Matsuoka, K. Titanium alloy modified with anti-biofouling zwitterionic polymer to facilitate formation of bio-mineral layer. *Colloid. Surf. B*, **2017**, *152*, 302-310.
- [6] Li, L.; [Nakaji-Hirabayashi, T.](#); Tokuwa, K.; Kitano, H.*; Ohno, K.; Usui, Y.; Kishioka, T. UV-Patterning of Anti-Biofouling Zwitterionic Copolymer Layer with an Aromatic Anchor Group. *Macromol. Mater. Eng.*, **2017**, *302*, 1600374 (1-10).
- [7] [Nakaji-Hirabayashi, T.*](#); Fujimoto, K.; Kato, Y.; Kitano, H.; Inoue, Y.; Ishihara, K. Advantage of growth factor-anchoring to materials for neural stem/progenitor cell regulation. *J. Mater. Chem. B*, **2016**, *4*, 6213-6220.
- [8] Nishida, M.; [Nakaji-Hirabayashi, T.*](#); Kitano, H.*; Matsuoka, K.; Saruwatari, Y. Optimization of the Composition of Zwitterionic Copolymers for the Easy-construction of Bio-inactive Surfaces. *J. Biomed. Mater. Res. A*, **2016**, *104A*, 2029-2036.
- [9] Dureamae, I.; [Nakaji-Hirabayashi, T.*](#); Kitano, H. Design of shape memory polymer materials functionalized with interpenetrating polymer network. *J. Mater. Chem. B*, **2016**, *4*, 5394-5404.
- [10] Li, L.; [Nakaji-Hirabayashi, T.](#); Kitano, H.*; Ohno, K.; Kishioka, T.; Usui, Y. Gradation of proteins and cells attached to the surface of bio-inert zwitterionic polymer brush. *Colloids Surf. B*, **2016**, *144*, 180-187.
- [11] Kawasaki, T.; [Nakaji-Hirabayashi, T.*](#); Masuyama, K.; Fujita, S.; Kitano, H.* Complex sheet of chitosan and carboxymethyl cellulose nanofibers. *Colloids Surf. B*, **2016**, *139*, 95-99.
- [12] Komura, T.; Kato, K.; Konagaya, S.; [Nakaji-Hirabayashi, T.](#); Iwata, H.* Optimization of surface-immobilized extracellular matrices for the proliferation of neural progenitor cells derived

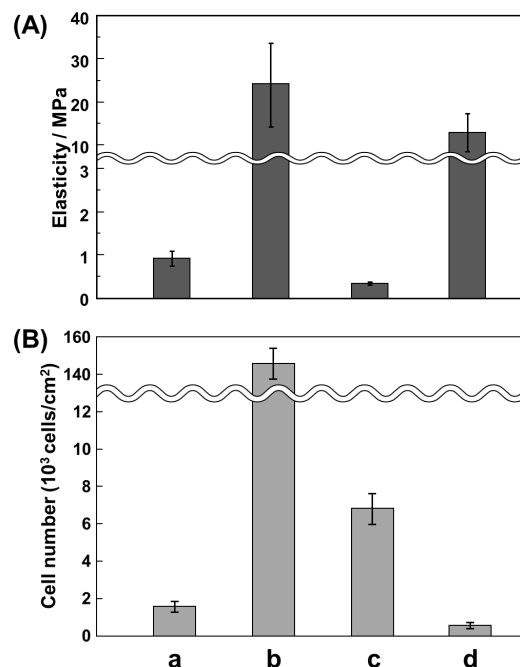


図 5. 生体物質非応答性能を有する高分子ブラシ (a) にカチオン性ポリマー (b), アニオン性ポリマー (c)、双性イオン型ポリマー (d) を相互侵入させ作製した薄層ゲル表面の力学強度 (A) および細胞接着数 (B) .

from induced pluripotent stem cells. *Biotechnol. Bioeng.*, **2015**, *112*, 2388-2396.

- [13] Nomura, K.; Makino, H.; Nakaji-Hirabayashi, T.; Kitano, H.*; Ohno, K. Temperature-responsive copolymer brush constructed on a silica microparticle by atom transfer radical polymerization. *Colloid Polym. Sci.*, **2015**, *293*, 851-859.
- [14] Nomura, K.; Mikuni, S.; Nakaji-Hirabayashi, T. Gemmei-Ide, M.; Kitano, H.*; Noguchi, H.; Uosaki, K. Water structure at the interfaces between zwitterionic self-assembled monolayer / liquid water evaluated with sum-frequency generation spectroscopy. *Colloids Surf. B*, **2015**, *135*, 267-273.

〔学会発表〕(計 78 件, 内国際学会 6 件のみ記載)

- [1] T. Nakaji-Hirabayashi*, Functional biomaterials for bone regeneration using zwitterionic polymers and chargeneutralized biopolymers, IL-15 (Oral presentation, **Invited lecture**), *NIMS-CSIRO Symposium on materials for biomedical applications*, Melbourne, Australia, Oct. 22 – 23, 2018
- [2] T. Nakaji-Hirabayashi*, K. Masuyama, Development of regenerative medical devices using zwitterionic and charge-neutralized polymer materials, *3rd International Conference on Bioinspired and Zwitterionic Materials (ICBZM 2017)*, J-IL-05 (**Invited Speaker**), *The Takeda Hall in The University of Tokyo*, Tokyo, Japan, Oct. 18, 2017
- [3] T. Nakaji-Hirabayashi*, Injectable hydrogel design using chimeric proteins and biopolymers for Parkinson's disease. *Special Seminar, IL-02 (Invited Speaker)*, *Institute of Experimental Medicine of the CAS Research introduction*, Praha, Czech Republic, Sep. 11, 2017
- [4] T. T. Nakaji-Hirabayashi*, S. Mori, K. Fujimoto, H. Kitano, Functional injectable hydrogel for enhancing graft survival and selectively differentiating transplanted neural progenitors, *28th Annual Conference of the European Society for Biomaterials (ESB)*, OP-146 (Oral presentation), *Megaron Athens International Conference Centre*, Athens, Greece, Sep. 7, 2017.
- [5] T. Nakaji-Hirabayashi*, Bio-active and bio-inactive material design using chimeric proteins and functional polymers, *CSIRO Clayton Site Seminar, IL-1 (Invited Speaker)*, *CSIRO Manufacturing*, Melbourne, Australia, May 5, 2017
- [6] T. Nakaji-Hirabayashi*, K. Fujimoto, H. Kitano, Design of novel artificial matrix to protect the graft cells and to enhance the cell ability, *4th Basel-Toyama Joint Symposium*, Basel University, Switzerland, August 25 – 26, 2016, **Best poster prize**

〔図書〕(計 6 件, 内 2 件のみ記載)

- [1] 中路 正, 細胞移植に向けたタンパク質担持機能性ハイドロゲル, 『再生医療足場材料の開発と市場』, 第 7 章, 株式会社シーエムシー出版 (2016 年 1 月発行)
- [2] 中路 正, 遺伝子組換え法によるタンパク質・ポリペプチドの合成とその応用, 『医療・診断を支えるペプチド科学 - 再生医療・DDS・診断への応用 - 』, 4 章 p.p. 29-40, シーエムシー出版 (2017 年 10 月発行)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 1 件)

名称: キメラタンパク質及びそれを用いたミクログリア活性阻害剤

発明者: 中路 正

権利者: 富山大学

種類: 特許権

番号: 特許第 6516235 号

取得年: 2019 年 4 月 26 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ: <http://nakaji-lab.net/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

該当なし

(2) 研究協力者

該当なし

※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, 研究者個人に帰属されます。