

令和 4 年 6 月 25 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H03178

研究課題名(和文) pDNAの極小化パッケージングと全身投与による膵臓がんの遺伝子治療

研究課題名(英文) Minimized packaging of pDNA within polyplex micelles and systemic gene therapy for pancreatic cancer.

研究代表者

長田 健介 (Osada, Kensuke)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 分子イメージング診断治療研究部・主任研究員

研究者番号：10396947

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：膵臓がんは、発達した線維性間質ががん細胞巣を覆うという組織学的特徴を有している。このため、粒径100nm程度の化学合成の遺伝子ベクターはがん細胞に到達することが出来ない。本研究では、二重らせんDNAを解離させ、柔軟な一本鎖を遺伝子ベクター中にパッケージングするという革新的方法論によって、粒径50nmにまで極小化させた遺伝子ベクターを開発した。本遺伝子ベクターを膵臓がんモデルマウスに適用し、静脈投与でがん細胞に治療用遺伝子を発現させ、治療効果を与えることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵臓がんは、5年生存率が最も低く、いまだ決定的な治療法がない難治がんである。遺伝子治療は難治性疾患に対する革新的治療法として期待が寄せられているが、膵臓がんに対してはその発達した線維性の間質が障害となり、これまでに開発された粒径100nm程度の非ウイルス遺伝子ベクターでは送り届けることが出来ない。これに対し、本研究で開発した粒径50nmとなる遺伝子ベクターは、その極小サイズにより間質をすり抜けがん細胞に到達することを可能とした。膵臓がんモデルマウスに対する治療効果の実証という本研究の成果は、膵臓がんに遺伝子治療という手段を供出する意義がある。

研究成果の概要(英文)：Pancreatic cancer has the histological character that a well-developed fibrous stroma covers cancer cell nests. Due to this character, artificially synthesized gene vectors with a particle size of approximately 100 nm cannot reach cancer cells. In this study, we developed a gene vector with an extremely small particle size of 50 nm by an innovative methodology of dissociating double-helical DNA and packaging the flexible single strands into a gene vector. The gene vector was applied to a mouse model of pancreatic cancer, and the therapeutic gene was successfully expressed in cancer cells after intravenous administration to yield a significant therapeutic effect.

研究分野：バイオマテリアル

キーワード：薬物送達システム 非ウイルス性遺伝子デリバリーシステム 高分子ミセル ポリイオンコンプレックス DNA凝縮 膵臓がん

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。

1. 研究開始当初の背景

研究開始当初、抗がん剤を搭載したナノ医薬が臨床試験に進み、副作用の低い高効率ながん治療に期待が寄せられた。膵臓がんは、5年生存率が最も低いがんで治療法の開発が喫緊の課題となっていた。しかし、膵臓がんに対しては、がん細胞巢を覆う繊維性の間質が障害として立ち塞がり、粒径 100nm 程度である通常のナノ医薬はがん細胞に到達できないことが明らかにされた¹。一方、粒径 50nm 以下であれば到達することも明らかにされた。並んで、ウイルスを用いない遺伝子治療も革新的ナノ医療技術として注目を集めていたが、巨大高分子(分子量数 100 万 Da)である pDNA を収容した遺伝子ベクターの多くは粒径 100~200nm 程度であるため膵臓がん細胞への送達は困難であった。高分子を使って一本のプラスミド DNA (pDNA) を折りたたむ技術が開発され、粒径 100nm を切る遺伝子ベクターが作られるようになったが、膵臓がん細胞への到達は実現されなかった²。そのため、遺伝子ベクターをがんの血管内皮細胞に送り届け、そこで治療用遺伝子を発現させるという“間接的な”治療法が試みられていた³。

2. 研究の目的

上で紹介した遺伝子治療の例は、がん細胞に遺伝子を直接届けられずとも標的とする細胞と治療用遺伝子を適切に選択することで治療効果が得られるという遺伝子治療の柔軟性を物語るものである。一方で、がん細胞に遺伝子発現させることが可能となれば、より強力な治療効果を期待することができる。そのためには、遺伝子ベクターの粒径を 50nm 以下にする必要がある。しかし、DNA は持続長 50nm という固有の堅さを有しているため、原理的にそれ以下に微小化することが許されない。本研究では、この根本的な問題に対し、「二重らせん構造の DNA を分け、柔軟な一本鎖として遺伝子ベクター内にパッケージングする」という戦略を立案、持続長の問題を克服した微小サイズの遺伝子ベクターを開発し、膵臓がんの本丸攻撃による遺伝子治療を実現することを目的とする。

3. 研究の方法

(1)極小化 PM の作製：本研究では、高分子と pDNA とから形成されるポリプレックスミセル (PM) を遺伝子ベクターの基本構造とし、血中循環のための構造安定化素子としてジスルフィド架橋を施した架橋 PM を用いた。そのため、PEG とポリ-L-リシン (PLL) からなるブロック共重合体 (PEG-PLL) に、チオール基を導入した PEG-PLL(SH)を合成した。DNA には、治療用遺伝子を組み込んだ数千塩基対のプラスミド DNA (pDNA) を用いた。DNA の堅さの根源となっている二重らせん構造を熱融解に

より解くための熱処理条件、ならびに高分子との複合化条件を検討した。調製された PM を動的光散乱 (DLS)、透過型電子顕微鏡 (TEM)、分析超遠心等を用いて構造解析した。

(2) 極小化 PM の生物学的機能評価：上記の方法で作成した極小化 PM の遺伝子ベクターとしての性能を、無細胞遺伝子発現系および培養細胞を用いて評価した。PM の血中滞留性、体内動態、組織移行性、がんへの集積性は、蛍光修飾した pDNA から調製された PM を用いて行った。

(3) 遺伝子治療の評価：モデルは、間質が発達したヒト膵臓腺癌由来細胞 BxPC3 のマウス皮下移植モデルを用いた。ここに、シトシンジアミネースを発現させる PM を尾静脈投与し、続いて 5-FU のプロドラッグである 5-FC を投与、がん細胞中でシトシンジアミネースにより 5-FC を殺細胞作用のある 5-FU に変換、がん細胞を叩くという自殺遺伝子治療を試みた。

4. 研究成果

(1) 極小化 PM の作製：pDNA を酵素処理および熱処理することで一本鎖に分け、高分子と会合させるという調製法によって、動的光散乱 (DLS) で粒径 50nm、TEM 観察より計測される PM 内核径 22nm の球形の遺伝子ベクターを形成させることができた。熱処理していない pDNA は、DLS 粒径 100nm のロッド状 PM が形成されることから、本調製法によって粒径を微小化できることが確認された。分析超遠心を用いた分子量測定より、PM 中には pDNA のセンス鎖とアンチセンス鎖が別個に一本ずつ収容されていることを明らかにした。また、PM 表面の PEG 密度を定量し、ロッド状 PM のそれよりも高まっていることを明らかにした。これは DNA を柔軟鎖としたことで内核径が微小化されたことによるものと考察された。これにより、PEG 密度の高い極小粒径の PM を調製する方法論を確立した。

(2) 極小化 PM の生物学的機能評価：無細胞遺伝子発現系ならびに培養細胞に対する評価から、当該極小化 PM は遺伝子発現活性であることが認められた。粒径の微小化による組織透過性向上を評価するために、細胞の三次元培養 (スフェロイド) をがん組織のモデル系として用いたところ、極小化 PM はこれまでのロッド状 PM よりもスフェロイド深部まで浸透することが認められた。これらの結果を受け、マウスの膵臓がん皮下移植モデルに対し、PM を尾静脈投与を行った。その結果、PM はがん巣に到達し、がん細胞で遺伝子発現していることをがん組織の切片観察より確認した (図 1)。続いて、治療用遺伝子を用いて制がん活性を評価したところ、これまでの試みより高い制がん効果が得られた。

このように、pDNA を熱融解し、柔軟な一本鎖を遺伝子ベクター中にパッケージングするという方法論によって PM のサイズを微小化させることに成功、間質を突破し膵臓がん細胞に遺伝子発現させ、効果的な遺伝子治療効果を得ることに成功した。

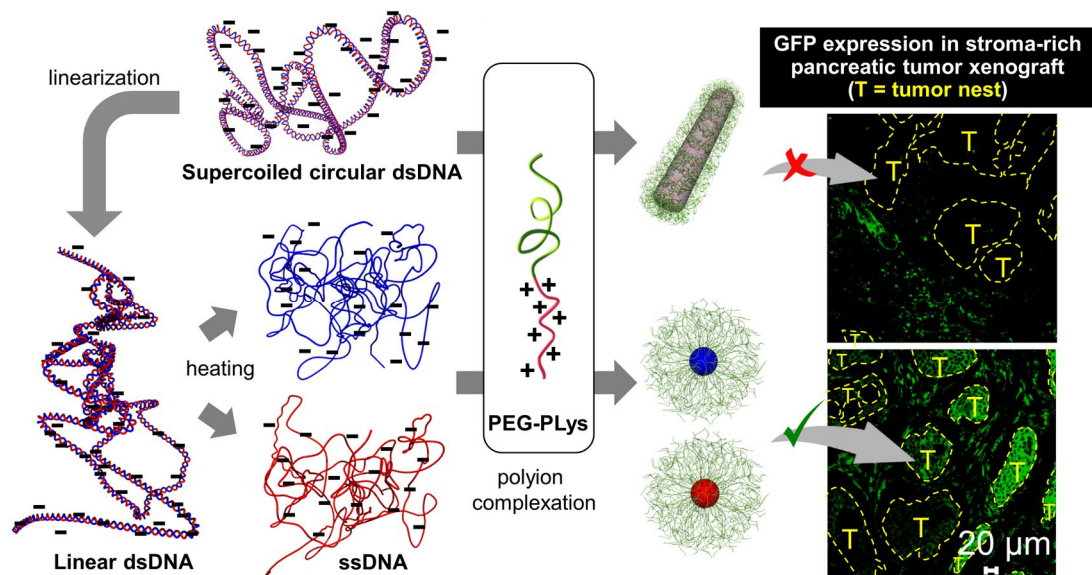


図1 極小化PMの構築と膵臓がんへの遺伝子発現。ロッド状PMはがん組織で遺伝子発現するも、がん細胞巣(T)では遺伝子発現していない(組織切片上図)。極小化PMはがん細胞巣に遺伝子発現(組織切片下図)

この成果は、ナノ化学分野で最も評価の高い学術誌の一つである*ACS Nano*誌に報告⁴するとともにプレス発表を行い、種々メディアに取り上げられた。

引用文献

- (1) Cabral, H.; Matsumoto, Y.; Mizuno, K.; Chen, Q.; Murakami, M.; Kimura, M.; Terada, Y.; Kano, M. R.; Miyazono, K.; Uesaka, M.; Nishiyama, N.; Kataoka, K. Accumulation of Sub-100 Nm Polymeric Micelles in Poorly Permeable Tumours Depends on Size. *Nat. Nanotechnol.* **2011**, *6* (12), 815–823 DOI: 10.1038/nnano.2011.166.
- (2) Tockary, T. A.; Osada, K.; Chen, Q.; MacHitani, K.; Dirisala, A.; Uchida, S.; Nomoto, T.; Toh, K.; Matsumoto, Y.; Itaka, K.; Nitta, K.; Nagayama, K.; Kataoka, K. Tethered PEG Crowdedness Determining Shape and Blood Circulation Profile of Polyplex Micelle Gene Carriers. *Macromolecules* **2013**, *46* (16), 6585–6592.
- (3) Ge, Z.; Chen, Q.; Osada, K.; Liu, X.; Tockary, T. A.; Uchida, S.; Dirisala, A.; Ishii, T.; Nomoto, T.; Toh, K.; Matsumoto, Y.; Oba, M.; Kano, M. R.; Itaka, K.; Kataoka, K. Targeted Gene Delivery by Polyplex Micelles with Crowded PEG Palisade and CRGD Moiety for Systemic Treatment of Pancreatic Tumors. *Biomaterials* **2014**, *35* (10), 3416–3426 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.12.086.
- (4) Tockary, T. A.; Foo, W.; Dirisala, A.; Chen, Q.; Uchida, S.; Osawa, S.; Mochida, Y.; Liu, X.; Kinoh, H.; Cabral, H.; Osada, K.; Kataoka, K. Single-Stranded DNA-Packaged Polyplex Micelle as Adeno-Associated-Virus-

Inspired Compact Vector to Systemically Target Stroma-Rich Pancreatic Cancer. *ACS Nano* **2019**, *13* (11), 12732–12742.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 K. Okubo, R. Takeda, S. Murayama, M. Umezawa, M. Kamimura, K. Osada, I. Aoki, K. Soga,	4. 巻 22
2. 論文標題 Size-controlled bimodal in vivo nanoprobes as near-infrared phosphors and positive contrast agents for magnetic resonance imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science and Technology of Advanced Materials	6. 最初と最後の頁 160-172
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pharmaceutics13060800	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 N. Yoshinaga, M. Naito, Y. Tachihara, E. Boonstra, K. Osada, H. Cabral, S. Uchida	4. 巻 13
2. 論文標題 PEGylation of mRNA by hybridization of complementary PEG-RNA oligonucleotides stabilizes mRNA without using cationic materials	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 800-810
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pharmaceutics13060800	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 N. Yoshinaga, S. Uchida, A. Dirisala, M. Naito, K. Koji, K. Osada, H. Cabral, K. Kataoka,	4. 巻 -
2. 論文標題 Bridging mRNA and polycation using RNA oligonucleotide derivatives improves the robustness of polyplex micelle for efficient mRNA delivery.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advanced Healthcare Materials,	6. 最初と最後の頁 e2102016
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/adhm.202102016	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 Tockary Theofilus A., Foo Wanling, Dirisala Anjaneyulu, Chen Qixian, Uchida Satoshi, Osawa Shigehito, Mochida Yuki, Liu Xueying, Kinoh Hiroaki, Cabral Horacio, Osada Kensuke, Kataoka Kazunori	4. 巻 13
2. 論文標題 Single-Stranded DNA-Packaged Polyplex Micelle as Adeno-Associated-Virus-Inspired Compact Vector to Systemically Target Stroma-Rich Pancreatic Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Nano	6. 最初と最後の頁 12732 ~ 12742
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acsnano.9b04676	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 Watanabe S, Hayashi K, Toh K, Kim H. J, Liu X, Chaya H, Fukushima S, Katsushima K, Kondo Y, Uchida S, Ogura S, Nomoto T, Takemoto H, Cabral H, Kinoh H, Tanaka H Y., Kano MR., Matsumoto Y, Fukuhara H, Uchida S, Nangaku M, Osada K, Nishiyama N, Miyata K, Kataoka K	4. 巻 10
2. 論文標題 In vivo rendezvous of small nucleic acid drugs with charge-matched block cationers to target cancers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09856-w	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 Yoshinaga Naoto, Cho Eol, Koji Kyoko, Mochida Yuki, Naito Mitsuru, Osada Kensuke, Kataoka Kazunori, Cabral Horacio, Uchida Satoshi	4. 巻 58
2. 論文標題 Bundling mRNA Strands to Prepare Nano Assemblies with Enhanced Stability Towards RNase for In Vivo Delivery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 11360 ~ 11363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201905203	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 Dirisala Anjaneyulu, Uchida Satoshi, Tockary Theofilus A., Yoshinaga Naoto, Li Junjie, Osawa Shigehito, Gorantla Lahari, Fukushima Shigeto, Osada Kensuke, Kataoka Kazunori	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Precise tuning of disulphide crosslinking in mRNA polyplex micelles for optimising extracellular and intracellular nuclease tolerability	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Drug Targeting	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/1061186X.2018.1550646	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 Yoshinaga Naoto, Uchida Satoshi, Naito Mitsuru, Osada Kensuke, Cabral Horacio, Kataoka Kazunori	4. 巻 197
2. 論文標題 Induced packaging of mRNA into polyplex micelles by regulated hybridization with a small number of cholesterol RNA oligonucleotides directed enhanced in vivo transfection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 255 ~ 267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2019.01.023	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 Cabral Horacio, Miyata Kanjiro, Osada Kensuke, Kataoka Kazunori	4. 巻 118
2. 論文標題 Block Copolymer Micelles in Nanomedicine Applications	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Reviews	6. 最初と最後の頁 6844 ~ 6892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemrev.8b00199	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 Osada Kensuke	4. 巻 51
2. 論文標題 Versatile DNA folding structures organized by cationic block copolymers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Polymer Journal	6. 最初と最後の頁 381-387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41428-018-0157-0	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 K. Okeyoshi, K. Osada, K. M. Okajima, T. Kaneko,	4. 巻 122
2. 論文標題 Methods for the self-integration of megamolecular biopolymers on the drying air-LC interface.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	6. 最初と最後の頁 e55274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/55274	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 K. Klinker, O. Schaefer, D. Huesmann, T. Bauer, L. Capeloa, L. Braun, N. Stergiou, M. Schinnerer, A. Dirisala, K. Miyata, K. Osada, H. Cabral, K. Kataoka, M. Barz	4. 巻 56
2. 論文標題 Secondary structure-driven self-assembly of reactive polypept(o)ides: Controlling size, shape and function of core cross-linked nanostructures.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed	6. 最初と最後の頁 9608-9613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201702624	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 J. Li, A. Dirisala, Z. Ge, Y. Wang, W. Yin, W. Ke, K. Toh, J. Xie, Y. Matsumoto, Y. Anraku, K. Osada, K. Kataoka	4. 巻 56
2. 論文標題 Therapeutic vesicular nanoreactors with tumor-specific activation and self-destruction for synergistic tumor ablation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 14025-14030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201706964	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 Y. Anraku, H. Kuwahara, Y. Fukusato, A. Mizoguchi, T. Ishii, K. Nitta, Y. Matsumoto, K. Toh, K. Miyata, S. Uchida, K. Nishina, K. Osada, K. Itaka, N. Nishiyama, H. Mizusawa, T. Yokota, K. Kataoka	4. 巻 8
2. 論文標題 Crossing the BBB: Glycemic control boosts glucosylated nanocarrier transport into brain	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Nanotechnology	6. 最初と最後の頁 1001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-00952-3	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 N. Yoshinaga, T. Ishii, M. Naito, T. Endo, S. Uchida, H. Cabral, K. Osada, K. Kataoka	4. 巻 139
2. 論文標題 Polyplex micelles with phenylboronate/gluconamide crosslinking in the core exerting promoted gene transfection through spatio-temporal responsivity to intracellular pH and ATP concentration	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 18567-18575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.7b08816	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 長田健介	4. 巻 54
2. 論文標題 pDNAの折りたたみ制御が拓く高分子ミセル型遺伝子デリバリーシステム	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 16-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.54.1_16	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 K. M. Takeda, K. Osada, T. A. Tockary, A. Dirisala, Q. Chen, K. Kataoka,	4. 巻 18
2. 論文標題 Poly(ethylene glycol) crowding as critical factor to determine pDNA packaging scheme into polyplex micelles for enhanced gene expression.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 36-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.6b01247	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 Q. Chen, K. Osada, Z. Ge, S. Uchida, T. A. Tockary, A. Dirisala, A. Matsui, K. Toh, K. M. Takeda, X. Liu, T. Nomoto, T. Ishii, M. Oba, Y. Matsumoto, K. Kataoka,	4. 巻 113
2. 論文標題 Polyplex micelle installing intracellular self-processing functionalities without free cationers for safe and efficient systemic gene therapy through tumor vasculature targeting	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 253-265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2016.10.042	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 S. Osawa, T. Ishii, H. Takemoto, K. Osada, K. Kataoka,	4. 巻 88
2. 論文標題 A facile amino-functionalization of poly(2-oxazoline)s' distal end through sequential azido end-capping and Staudinger reactions.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur. Polym. J.	6. 最初と最後の頁 553-561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.eurpolymj.2016.11.029	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 K. M. Takeda, Y. Yamasaki, A. Dirisala, S. Ikeda, T. A. Tockary, K. Toh, K. Osada, K. Kataoka,	4. 巻 126
2. 論文標題 Effect of shear stress on structure and function of polyplex micelles from poly(ethylene glycol)-poly(L-lysine) block copolymers as systemic gene delivery carrier.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 31-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2017.02.012	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 N. P. Agarwal, M. Matthies, F. N. Guer, K. Osada, T. L. Schmidt,	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Block copolymer micellization as a protection strategy for DNA origami	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201608873	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 宮田完二郎、長田健介、片岡一則	4. 巻 31
2. 論文標題 PEG-ポリアミノ酸ブロック共重合体の自己組織化体：高分子ミセル型DDS	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Drug Delivery System	6. 最初と最後の頁 283-292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2745/dd.31.283	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 長田健介	4. 巻 3
2. 論文標題 プラスミドDNAの折りたたみを操る	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 高分子	6. 最初と最後の頁 119-120
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45件 (うち招待講演 27件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 長田健介, Anjaneyulu Dirisala, 内田智士, 片岡一則
2. 発表標題 ナノメディスンの送達効率を高める肝類洞内皮壁高分子コーティング剤
3. 学会等名 第15回日本分子イメージング学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長田健介, Theofilus A. Tockary, 片岡一則
2. 発表標題 膵臓がんの間質を超える一本鎖DNA内包ポリプレックスミセル
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 長田健介
2. 発表標題 高分子で作る人工ウイルスと遺伝子治療への展開
3. 学会等名 CSJ化学フェスタ(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 DNAをたたむ、遺伝子を発現させる、病気を治す
3. 学会等名 茨城県立水戸第一高等学校大学模擬講義(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 非ウイルス性遺伝子治療 ~新しい遺伝子ベクターの設計と医療への応用~
3. 学会等名 BioJapan
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 核酸デリバリーシステムにおける核酸とポリアミノ酸との相互作用解析
3. 学会等名 BINDS NMR報告会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 生体計測を目指したナノダイヤモンド量子センサーの開発
3. 学会等名 スイゼンジノリ・サクラン研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 ナノダイヤモンドを用いた生体ナノ量子センサーの開発
3. 学会等名 福岡工業大学総合研究機構エレクトロニクス研究所講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 Single-stranded DNA-packaged Polyplex Micelle as AAV-inspired Compact Gene Vector to Systemically Target Stroma-rich Pancreatic Cancer
3. 学会等名 ICMARI2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 化学で生命を作る挑戦
3. 学会等名 MRI Collaborator ' s Workshop 2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kensuke Osada
2. 発表標題 Control of versatile higher-ordered structures of pDNA-block copolymer complexes and their application as gene delivery system
3. 学会等名 Seminar at VISTEC, Thailand (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kensuke Osada, Theofilus A. Tockary, Kazunori Kataoka
2. 発表標題 Compartmentalization of single-stranded DNA from pDNA by polyplex micelles
3. 学会等名 第67回高分子学会年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 高分子ミセルによる一本鎖DNAの隔離化
3. 学会等名 NanoBio第12回若手ネットワーキングシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kensuke Osada
2. 発表標題 Control of versatile higher-ordered structures of pDNA by block copolymers and their application as gene delivery system
3. 学会等名 Seminar at Institute of Polymers, Bulgaria Academy of Science, Sofia, Bulgaria, (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kensuke Osada
2. 発表標題 Control of versatile higher-ordered structures of pDNA by block copolymers and their application as gene delivery system
3. 学会等名 Seminar at Institute of Macromolecular Chemistry, Freiburg University, Germany (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kensuke Osada
2. 発表標題 Control of versatile higher-ordered structures of pDNA by block copolymers and their application as gene delivery system
3. 学会等名 Workshop on Nano-Bio interfaces (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長田健介, Theofilus Tockary, 片岡一則
2. 発表標題 一本鎖DNA内包ポリプレックスミセルの遺伝子発現活性
3. 学会等名 第68回高分子学会討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 DNA一本鎖は遺伝子発現するか
3. 学会等名 第一回量子生命科学会若手の会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長田健介, Theofilus A. Tockary, 片岡一則
2. 発表標題 膵臓がんの間質を超える一本鎖DNA内包ポリプレックスミセル
3. 学会等名 第41回バイオマテリアル学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kensuke Osada, Theofilus A. Tockary, Kazunori Kataoka
2. 発表標題 Compartmentalization of single-stranded DNA from pDNA by polyplex micelles
3. 学会等名 2nd GLowing Polymer Symposium in KANTO (GPS-K 2019)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kensuke Osada
2. 発表標題 Control of versatile higher-ordered structures of pDNA by block copolymers and their application as gene delivery system
3. 学会等名 ICMARI 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 DNA-高分子複合体が創る多様な高次構造と医療への展開
3. 学会等名 QST未来ラボセミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 DNA-高分子複合体が創る多様な高次構造と医療への展開
3. 学会等名 量子生命科学研究会第二回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長田健介, 武田香織, 山崎裕一, 片岡一則
2. 発表標題 せん断応力に対するポリプレックスミセルの構造安定性
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 長田健介, 武田香織, 山崎裕一, 片岡一則,
2. 発表標題 ポリプレックスミセルに対する血流せん断応力の影響
3. 学会等名 第34回DDS学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長田健介, Theofilus Tockary, 片岡一則
2. 発表標題 高分子ミセルによる一本鎖DNAの隔離化
3. 学会等名 第67回高分子学会討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 DNAをたたむ、遺伝子を発現させる
3. 学会等名 茨城県立水戸第一高等学校大学模擬講義（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 ウイルスの構造・機能に学ぶ高分子ミセル型遺伝子キャリアの開発
3. 学会等名 積水化学フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 DNAの折りたたみ制御と膵臓がんの遺伝子治療への展開
3. 学会等名 第35回医用高分子研究会講座（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kensuke Osada
2. 発表標題 Versatile higher ordered structures of pDNA-block copolymer complexes and their application as gene delivery system
3. 学会等名 DNA-Mittelddeutschland Winter Meeting 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kensuke Osada
2. 発表標題 Versatile higher ordered structures of pDNA-block copolymer complexes and their application as gene delivery system
3. 学会等名 1st Glowing Polymer Symposium in KANTO (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kensuke Osada
2. 発表標題 Control of higher ordered structures of pDNA-block copolymer complexes and their application for systemic gene therapy
3. 学会等名 VISTEC special lectures 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kensuke Osada
2. 発表標題 Control of versatile higher-ordered structures of pDNA-block copolymer complexes and their application as gene delivery system
3. 学会等名 Lecture series by Collaborative Research Center 1066, (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kensuke Osada
2. 発表標題 Control of versatile higher-ordered structures of pDNA-block copolymer complexes and their application as gene delivery system
3. 学会等名 Seminar at Department of Chemistry, University of Strasbourg (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Osada, Y. Li, K. Kataoka
2. 発表標題 Selective Packaging of pDNA into Rod- or Toroid-Shape within Polyplex Micelles
3. 学会等名 2017 MRS spring meeting and exhibit (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kensuke Osada, Qixian Chen, Kazunori Kataoka
2. 発表標題 Binding profiles of the block copolymers with pDNA to form polyplex micelles and effect of unbound polymers on toxicity
3. 学会等名 第66回高分子学会年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 ブロック共重合体を用いたプラスミドDNA の高次構造制御と遺伝子デリバリーシステムへの展開
3. 学会等名 第66回 高分子学会討論会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長田健介, Li Yanmin, 片岡一則
2. 発表標題 pDNAを折りたたむ、巻く。その構造-機能発現相関
3. 学会等名 第66回 高分子学会討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kensuke Osada, Shigehito Osawa, Kazunori Kataoka
2. 発表標題 Polyplex micelles with double-protective compartments of hydrophilic shell and thermo-switchable palisade of poly(oxazoline)-based block copolymers for promoted gene transfection
3. 学会等名 252nd ACS National Meeting & Exposition (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 ブロック共重合体によるpDNAの折り畳み構造制御と遺伝子デリバリーシステムとしての応用
3. 学会等名 第65回高分子討論会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kensuke Osada
2. 発表標題 Control of pDNA packaging as essential process in development of gene delivery system
3. 学会等名 The 11th SPSJ International Polymer Conference (IPC2016) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 pDNA の折りたたみ制御と遺伝子デリバリーシステムとしての展開
3. 学会等名 第八回 膜輸送体研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kensuke Osada
2. 発表標題 Control of pDNA packaging by block copolymers
3. 学会等名 The 6th Conference on Exploring Next-Generation Materials Science and Nanoscience (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 DNAを折りたたむ、巻く、つぶす。
3. 学会等名 高分子基礎研究会2016
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kensuke Osada
2. 発表標題 Control of pDNA packaging by block copolymers and application as gene delivery system
3. 学会等名 MANA International Symposium 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 長田健介	4. 発行年 2021年
2. 出版社 高分子学会	5. 総ページ数 2
3. 書名 高分子	

1. 著者名 青木伊知男, 長田健介, 住吉晃, Bakalova Rumiana	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本DDS学会	5. 総ページ数 17
3. 書名 Drug Delivery System	

1. 著者名 長田健介	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本DDS学会	5. 総ページ数 10
3. 書名 Drug Delivery System	

1. 著者名 Kensuke Osada, et. al.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Wiley-VCH	5. 総ページ数 400
3. 書名 Molecular Technology Vol. 2 Life Innovation	

1. 著者名 片岡 一則、原島 秀吉	4. 発行年 2019年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 240
3. 書名 ドラッグキャリア設計入門	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 血中で安定なmRNA内包ミセル	発明者 片岡一則、大澤重仁、 長田健介	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2017-105021	出願年 2017年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 血中におけるRNAの安定性の改善剤および投与方法	発明者 片岡一則、大澤重仁、 林光太郎、内田智士、 長田健介、	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2017-104975	出願年 2017年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 末端にアミノ基を有するポリマーの製造方法	発明者 片岡一則、大澤重 仁、長田健介、石井 武彦、武元宏泰	権利者 公益財団法人川 崎市産業振興財 団、国立大学法
産業財産権の種類、番号 特許、特願2016-144178	出願年 2016年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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

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	ミシガン大学	オハイオ州立大学	
ドイツ	マインツ大学	ドレスデン工科大学	
中国	中国科学技術大学		
中国	科学技術大学		