

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：12602
研究種目：若手研究(A)
研究期間：2016～2019
課題番号：16H05910
研究課題名(和文)疾患リピドームの正常化を促す超分子医薬の創発と慢性的脂質異常症治療への応用
研究課題名(英文)Supramolecular therapeutic agents exerting the modulation of lipidomics in chronic inflammatory diseases
研究代表者
田村 篤志(Tamura, Atsushi)
東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・准教授
研究者番号：80631150
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,700,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝子変異やタンパク質の機能異常と同様に、脂質の生合成・分布・代謝・排泄の異常は様々な疾患と関連することが知られている。本課題では、動脈硬化症や炎症性疾患治療への応用を目的に、細胞内の脂質やコレステロールに直接作用することが可能な分解性にポリロタキサンを用いて、マクロファージの炎症惹起やコレステロール蓄積に及ぼす影響を評価した。マクロファージに対するポリロタキサンの作用を評価した。ポリロタキサンはマクロファージにおけるコレステロールの蓄積を抑制すること、および炎症性サイトカインの遺伝子発現や転写因子の活性化を抑制することを明らかにしたが、両者の関連については今後さらなる検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで研究を推進してきた分解性ポリロタキサンは、特定の疾患のコレステロール排泄を促進することが明らかとなっていたが、他の細胞や疾患に対する作用は未解明であった。本研究を通じて、ポリロタキサンによるコレステロールの作用により炎症を抑制するとともに炎症性疾患の治療にも有効であることが示唆された。本研究により得られた成果は材料科学や超分子化学の領域で新規な知見であるだけでなく、生命科学など幅広い分野に波及すると考えられる。今後も研究を継続し、炎症性疾患の治療にポリロタキサンを応用できることが明らかとなれば、学術的な意義だけでなく社会的にも意義のある研究として評価されたいと考えている。

研究成果の概要(英文)：It is known that abnormalities in lipid biosynthesis, distribution, metabolism, and excretion, are associated with various diseases, similar to the genetic mutations and protein dysfunction. In this study, for the treatment of arteriosclerosis and inflammatory diseases, we evaluated the effects of acid-labile polyrotaxanes (PRXs) that can directly interact to the intracellular lipids and cholesterol on the inflammatory responses and metabolic functions of macrophages. It was clarified that PRX suppressed the accumulation of cholesterol in LPS-stimulated macrophages and suppresses the gene expression of inflammatory cytokines and the activation of transcription factors. Accordingly, PRXs would be applied for the treatment of inflammatory diseases through the modulation of cholesterol metabolism.

研究分野：生体材料科学

キーワード：ポリロタキサン シクロデキストリン コレステロール 炎症 マクロファージ 動脈硬化症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

遺伝子変異やタンパク質の機能異常と同様に、脂質の生合成・分布・代謝・排泄の異常は様々な疾患と関連することが知られている。脂質異常が関連する代表的疾患として、高脂血症などの慢性疾患や、リソソームに脂質が蓄積するライソソーム病などの先天性疾患が挙げられる。アテローム性動脈硬化症は心疾患、脳血管疾患へと発展する死亡リスクの高い疾患である。動脈硬化症の発症には血中の酸化低密度リポタンパク質 (LDL) が関与しており、血管内膜でマクロファージが酸化 LDL を細胞内に取り込むことで、コレステロールが細胞内に蓄積した泡沫細胞へと分化する。このような泡沫細胞が血管内膜に蓄積することで炎症性サイトカイン等の産生し、最終的にはコラーゲンなどの細胞外マトリクスが分泌されることで繊維性プラークが形成される。よって、マクロファージの泡沫化を抑制することが予防や治療において重要であると考えられる。これまでに、動脈硬化症の治療には血中コレステロール量を制御するスタチンやコレステロールの取り込みを抑制する NPC1L1 阻害剤、PCSK9 抗体などが用いられており、コレステロールの取り込みや生合成を抑制することが要だと言える。

また動脈硬化症の原因として、マクロファージが酸化 LDL など複合的な刺激を受けることで慢性的に炎症を生じていることが強く影響していると指摘されている。このような慢性的な炎症はコレステロールの排泄、生合成、取り込みに影響を与え、細胞内にコレステロールの蓄積を生じる。よって、マクロファージの泡沫化や動脈硬化症の発症には複合的な要因による慢性炎症やコレステロールの蓄積が関与しているため、直接的にコレステロールに作用し、蓄積を抑制することは動脈硬化症や炎症性疾患の治療に有効であると考えられる。

2. 研究の目的

脂質やコレステロールに直接作用し、包接錯体を形成する β -シクロデキストリン (β -CD) を用いた脂質異常症治療が近年検討されている。特に、ライソソーム病の 1 種であり細胞内に遊離型コレステロールの蓄積を生じる Niemann-Pick 病 C 型 (NPC 病) に対しては臨床研究も進められており、 β -CD による治療効果が認められている (*Lancet* 2017, 390, 1758-1768)。しかし、 β -CD は細胞膜中の脂質やコレステロールと積極的に作用するため、高濃度では細胞障害性を示すことが課題であり、臨床試験においても全例で聴覚障害が生じている。また、 β -CD は親水性のオリゴ糖であるため細胞への取り込み効率が低く、細胞内部の脂質やコレステロールに作用することは困難であった。研究代表者は細胞内の脂質へアプローチするための方法として、 β -CD の空洞部にポリマー鎖が貫通した超分子ポリロタキサン (PRX) の利用を提唱している (図 1)。また、PRX 上の β -CD 空洞部はポリマー鎖で占有されているため、PRX は細胞膜中の脂質とは作用しないため細胞障害性を生じない。また、エンドサイトーシスにより細胞内へと取り込まれるが、軸ポリマー中に細胞内環境で分解する化学結合を導入することで細胞内到達後に PRX が分解し、 β -CD が細胞内でリリースされる。実際に、PRX は NPC 病モデルマウスの生存期間を有意に延長し、 β -CD 誘導体よりも優れた治療効果を示すことを明らかにした (A. Tamura et al. *J. Control. Release* 2018, 269, 148)。すなわち、PRX は細胞内で β -CD を作用させ治療効果を得るための有効な形態であると期待される。

そこで本課題では、細胞内の脂質やコレステロールに直接作用することが分解性 PRX によりマクロファージによる炎症惹起やコレステロールの蓄積に及ぼす影響を明らかにすることを目的に研究を行った。また、マクロファージに選択的に取り込まれる PRX の分子設計についても検討を行った。

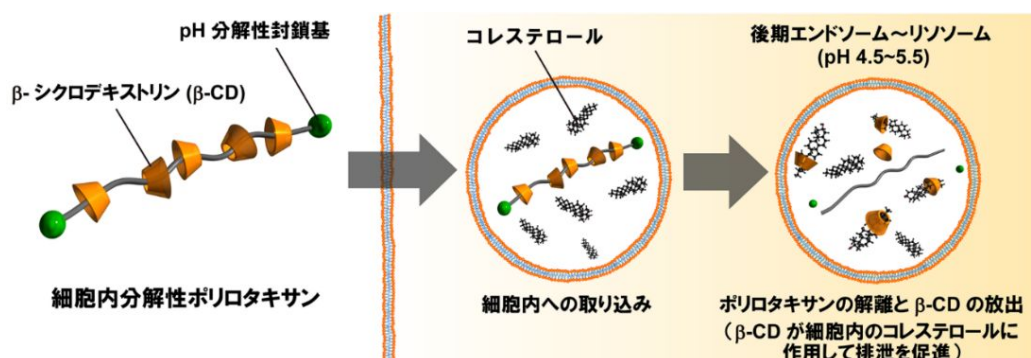


図 1. 細胞内分解性ポリロタキサンによる細胞内環境での β -CD 放出

3. 研究の方法

3-1. マクロファージに対するポリロタキサンの作用

マクロファージに対する PRX の作用を明らかにするための予備的検討として、これまで NPC 病研究で使用してきた設計と同様の PRX を使用した。具体的には、環状分子として HEE 基修飾 β -CD、軸ポリマーとして PEG-*b*-PPG-*b*-PEG (Pluronic P123)、酸分解性のキャッピング分子として *N*-triphenylmethyl 基からなる酸性 pH 分解性 PRX (HEE-PRX) を合成した。酸分解性のキャッ

ピングを使用することで、細胞内に取り込まれた後に、リソソームの pH 低下に応じてキャッピング分子が解離し、PRX 構造の崩壊と β -CD の細胞内特異的なリリースが可能である。

マクロファージに対する作用を検討は、マウスマクロファージ様細胞である RAW 264.7 細胞を用いて検討した。HEE-PRX、または 2-hydroxypropyl β -CD (HP- β -CD) を 24 時間作用させた後、Toll-like receptor 4 (TLR4) による認識を介して炎症を惹起するリポ多糖 (LPS) を 24 時間作用させた。細胞内のコレステロール量はガスクロマトグラフィー - 質量分析計 (GC-MS) で定量的に評価した。また、炎症性サイトカインの遺伝子発現をリアルタイム RT-PCR で評価した。

3-2. マクロファージに選択的に取り込まれるポリロタキサンの設計

PRX に対し、2-aminoethyl-D-mannopyranoside を化学修飾することでマンノース修飾 PRX (Man-PRX) を得た。本 PRX を BODIPY で蛍光標識し、フローサイトメトリーを用いて細胞内への取り込み量を評価した。CD206 を介した Man-PRX の細胞内取り込み能を評価するため、CD206 を発現している RAW264.7 細胞、および CD206 陰性の細胞として NIH/3T3 細胞を評価に使用した。比較対象として、既往研究で用いてきた HEE 基を修飾した PRX (HEE-PRX) の取り込みも同時に評価した。

4. 研究成果

4-1. マクロファージに対するポリロタキサンの作用

動脈硬化症の原因としてマクロファージの炎症惹起が関与することから、LPS を作用させた RAW264.7 細胞に対し PRX の影響を評価した。LPS の作用により、細胞内の遊離コレステロールの増加が認められた。またコレステロールの生合成中間体である squalene, lanosterol, lathosterol, desmosterol などの量も増加することが確認された。これらの結果は、LPS による刺激によりコレステロールの取り込みが増加することや排泄が低下することが原因であると考えられる。次に、あらかじめ HEE-PRX を作用させた後に LPS 刺激を行った結果、遊離コレステロール量の増加が抑制されることを明らかにした (図 2)。これは HEE-PRX が細胞内で β -CD を放出することで、コレステロールに作用し排泄が促進されたためであると予想される。一方で、コレステロールの生合成中間体の量は LPS 刺激時よりもさらに増加する傾向が認められた。

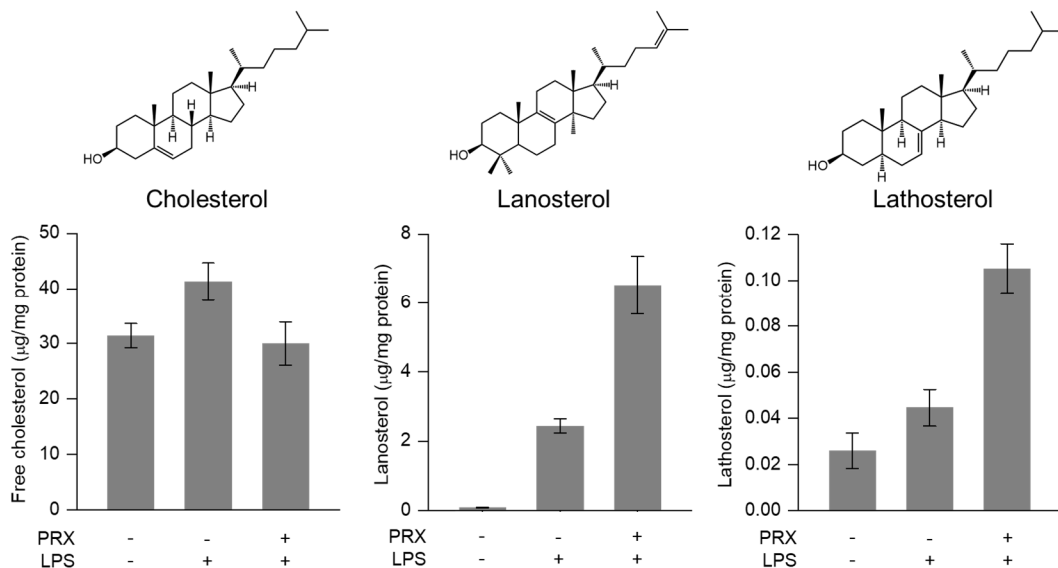


図 2. PRX、および LPS を作用させた RAW264.7 中の遊離型コレステロール、コレステロール中間体 (Lanosterol, Lathosterol) の細胞内量 (n = 3)。

次に、LPS により発現が亢進される炎症性サイトカイン (IL-1 β , IL-6 等) の遺伝子発現を評価した。その結果、HEE-PRX をあらかじめ作用させた場合、炎症性サイトカインの発現が抑制される (図 3)。一方、あらかじめ HP- β -CD 作用させた細胞では、炎症性サイトカインの遺伝子発現に顕著な変化は認められなかった。LPS による炎症過程には TLR4 による認識と転写因子 NF- κ B の活性化が関与する。PRX を作用させたことによる NF- κ B の活性化状態を明らかにするために、NF- κ B p65 の局在を免疫染色によって評価した。LPS を作用させた細胞では NF- κ B p65 が細胞核に集積していたが、PRX を作用させることで NF- κ B p65 の核移行は抑制されていた (図 4)。このような作用は HP- β -CD では観察されなかったことより、細胞内のコレステロールへの作用が LPS による炎症刺激が抑制されていると予想される。炎症刺激による NF- κ B

の活性化を抑制することができる PRX の作用は動脈硬化症治療への応用に有用であると考えられる。本作用のメカニズムについては未解明であることから、PRX による細胞内のコレステロールの変化の影響などを今後詳細に検討する必要がある。

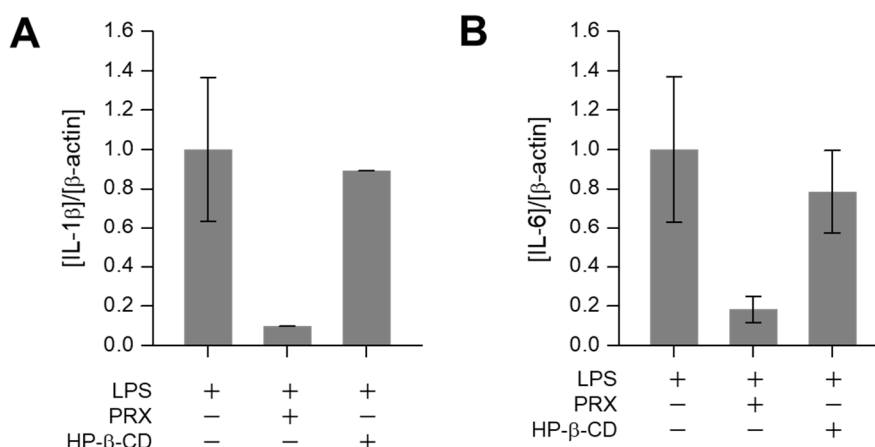


図 3. LPS で刺激した RAW264.7 に対する細胞の炎症性サイトカイン遺伝子発現量 (A: IL-1β, B: IL-6). PRX (1 mM β-CD) と HP-β-CD (1 mM) を 24 時間作用させた RAW264.7 細胞に対し、LPS (100 ng/mL) を作用 (n = 3).

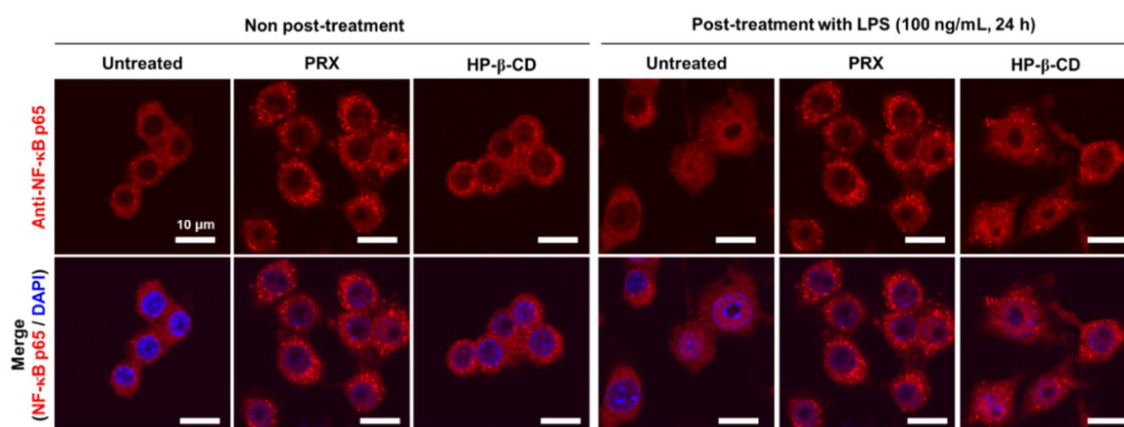


図 4. LPS で刺激した RAW264.7 中の NF-κB p65 の局在. PRX (1 mM β-CD) と HP-β-CD (1 mM) を 24 時間作用させた RAW264.7 細胞に対し、LPS (100 ng/mL) を作用。

4-2. ポリロタキサンによる in vivo での炎症刺激抑制作用

PRX による炎症刺激の抑制作用を治療応用するためには in vivo においても同様の作用をする必要がある。そこで LPS を腹腔内投与した肝炎モデルマウスを用いて PRX の作用を検討した。LPS を 100 μg/kg で投与した BALB/c マウスは 12 時間以内にすべてのマウスが死亡した。しかしながら、あらかじめ PRX を投与したマウスに LPS を投与した結果、48 時間後においても 9 割以上のマウスが生存していた。炎症による肝障害の指標として血中の AST, ALT 量を評価した結果、PRX を投与したマウスにおいては LPS による有意に AST, ALT 量が低下していた。本結果は、PRX は in vivo においても LPS による炎症刺激を抑制し、肝障害が低減されたものであると考えられる。現在、組織レベルでの評価や炎症の評価を検討中であり、in vivo での作用についても今後作用機序を明らかにする。

また、本研究の目的である動脈硬化症に対する HEE-PRX の効果についても検討も検討した。LDLR をノックアウトしたマウスに対し、高コレステロール食を与えることで動脈硬化症モデルマウスを作成した。本マウスに対し、生後 4 週齢より PRX を皮下投与し、プラークの形成を oil red-O 染色により評価した。その結果、14 週齢のモデルマウスにおいて PRX を投与したマウスでは有意 4 に血中のプラークの面積が減少することを明らかにした。作用機序などのより詳細な検討が必要であるものの、PRX による炎症刺激の抑制によって動脈硬化症の発症を抑制できることが示唆された。

4-3. マクロファージの表面抗原を認識するポリロタキサン設計

本研究では、マクロファージに対して積極的に認識される PRX の設計を課題の一つとしていた。そこで、マクロファージの表面に発現するマンノースレセプター (CD206) に対して認識を受けるマンノース修飾 PRX を新たに合成した。CD206 陰性の NIH/3T3 細胞、および CD206 陽性の RAW264.7 細胞、おける取り込み量をフローサイトメトリーを用いた蛍光強度より評価した (図 5)。その結果、CD206 陽性の RAW264.7 細胞において、Man-PRX のみが顕著な取り込みを示した。本結果は、PRX に修飾したマンノースが CD206 によって認識され、細胞内へと取り込まれたと考えられる。実際に、過剰量のマンノース存在下や、CD206 抗体存在下では Man-PRX の取り込みが有意に減少したことから CD206 によって Man-PRX が取り込まれたことが裏付けられた。本結果より、Man-PRX はマクロファージに対して選択的、効率的に取り込まれたことから、炎症性疾患治療に有望な分子設計であると期待される。しかしながら、現在の合成方法では *in vivo* 実験のためのスケールで合成することが難しく、合成方法の改善が必要である。

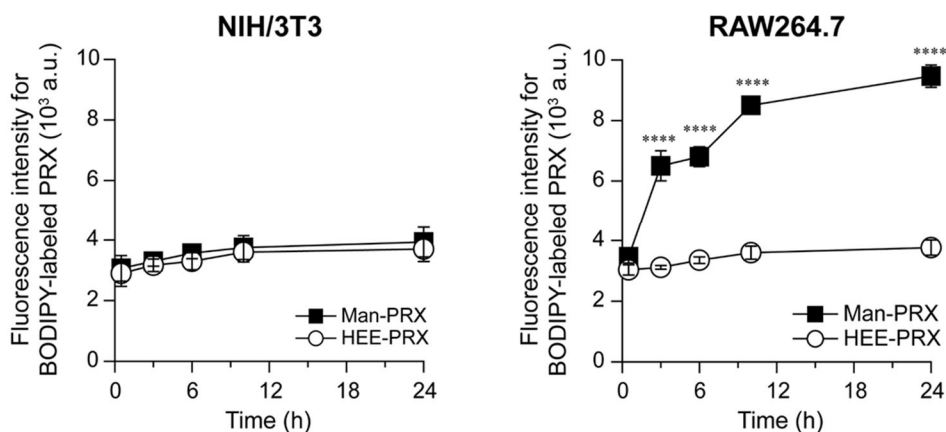


図 5. BODIPY 標識 Man-PRX、HEE-PRX を作用させた NIH/3T3 細胞、RAW264.7 細胞の蛍光強度変化 (n = 3).

以上より、本研究では、動脈硬化症や炎症性疾患治療への PRX の応用を目的に、マクロファージに対する PRX の作用を評価した。PRX はマクロファージにおけるコレステロールの蓄積を抑制すること、および炎症性サイトカインの遺伝子発現や転写因子の活性化を抑制することを明らかにしたが、両者の関連については今後さらなる検討が必要である。作用機序に関する研究を継続するとともに、PRX の分子設計を改良することで炎症性疾患治療への応用を検討する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tamura Atsushi	4. 巻 139
2. 論文標題 Intracellularly Degradable Polyrotaxanes for Therapeutic Applications	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 143 ~ 155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.18-00168-1	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 Tamura Atsushi	4. 巻 34
2. 論文標題 Design of supramolecular polymers for modulating intracellular lipids and their therapeutic applications	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Drug Delivery System	6. 最初と最後の頁 62 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2745/dd.34.62	査読の有無 無
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 Shibaguchi Kai, Tamura Atsushi, Terauchi Masahiko, Matsumura Mitsuaki, Miura Hiroyuki, Yui Nobuhiko	4. 巻 24
2. 論文標題 Mannosylated Polyrotaxanes for Increasing Cellular Uptake Efficiency in Macrophages through Receptor-Mediated Endocytosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 439 ~ 439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules24030439	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 Matsui Hideto, Tamura Atsushi, Osawa Mamoru, Tonegawa Asato, Arisaka Yoshinori, Matsumura Mitsuaki, Miura Hiroyuki, Yui Nobuhiko	4. 巻 18
2. 論文標題 Scavenger Receptor A-Mediated Targeting of Carboxylated Polyrotaxanes to Macrophages and the Impacts of Supramolecular Structure	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Macromolecular Bioscience	6. 最初と最後の頁 1800059 ~ 1800059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mabi.201800059	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 Nishida Kei, Tamura Atsushi, Yui Nobuhiko	4. 巻 19
2. 論文標題 pH-Responsive Coacervate Droplets Formed from Acid-Labile Methylated Polyrotaxanes as an Injectable Protein Carrier	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 2238 ~ 2247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.8b00301	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 Nishida Kei, Tamura Atsushi, Yui Nobuhiko	4. 巻 275
2. 論文標題 ER stress-mediated autophagic cell death induction through methylated α -cyclodextrins-threaded acid-labile polyrotaxanes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 20 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2018.02.010	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 Tamura Atsushi, Yui Nobuhiko	4. 巻 269
2. 論文標題 Polyrotaxane-based systemic delivery of α -cyclodextrins for potentiating therapeutic efficacy in a mouse model of Niemann-Pick type C disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 148 ~ 158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2017.11.016	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 Tamura Atsushi, Ohashi Moe, Nishida Kei, Yui Nobuhiko	4. 巻 14
2. 論文標題 Acid-induced intracellular dissociation of α -cyclodextrin-threaded polyrotaxanes directed toward attenuating phototoxicity of bisretinoids through promoting excretion	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 4714 ~ 4724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00859	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 西田 慶、田村 篤志、由井 伸彦	4. 巻 49
2. 論文標題 超分子ポリロタキサンによるオートファジーの誘導と疾患治療への応用	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 606 ~ 610
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 田村 篤志、有坂 慶紀、由井 伸彦	4. 巻 74
2. 論文標題 超分子構造高分子によるインテリジェント機能の発現と生体材料応用	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 高分子論文集	6. 最初と最後の頁 239 ~ 249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1295/koron.2016-0072	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 Tamura Atsushi、Yui Nobuhiko	4. 巻 49
2. 論文標題 Rational design of stimuli-cleavable polyrotaxanes for therapeutic applications	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Polymer Journal	6. 最初と最後の頁 527 ~ 534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/pj.2017.17	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 Tamura Atsushi、Ohashi Moe、Yui Nobuhiko	4. 巻 28
2. 論文標題 Oligo(ethylene glycol)-modified α -cyclodextrin-based polyrotaxanes for simultaneously modulating solubility and cellular internalization efficiency	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition	6. 最初と最後の頁 1124 ~ 1139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09205063.2017.1304173	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 田村 篤志、由井 伸彦	4. 巻 31
2. 論文標題 環状糖類によるコレステロール動態の制御と脂質異常症治療への展開	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 1378 ~ 1384
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 Nishida Kei, Tamura Atsushi, Yui Nobuhiko	4. 巻 49
2. 論文標題 Tailoring the temperature-induced phase transition and coacervate formation of methylated - cyclodextrins-threaded polyrotaxanes in aqueous solution	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Macromolecules	6. 最初と最後の頁 6021 ~ 6030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.macromol.6b01493	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 Tamura Atsushi, Nishida Kei, Yui Nobuhiko	4. 巻 17
2. 論文標題 Lysosomal pH-inducible supramolecular dissociation of polyrotaxanes possessing acid-labile N-triphenylmethyl end groups and their therapeutic potential for Niemann-Pick type C disease	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Science and Technology of Advanced Materials	6. 最初と最後の頁 361 ~ 374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14686996.2016.1200948	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61件（うち招待講演 13件 / うち国際学会 15件）

1. 発表者名 山田勇磨, 大工原伸之輔, 西田慶, 田村篤志, 由井伸彦, 原島秀吉
2. 発表標題 オートファジー誘導能を有するミトコンドリアDDSの構築およびオートファジー誘導機構の検証
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Tamura, Kei Nishida, Nobuhiko Yui
2. 発表標題 Acid-degradable coacervates formed from methylated cyclodextrins-threaded polyroaxanes for local protein delivery
3. 学会等名 The 12th SPSJ International Polymer Conference (IPC2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柴口塊, 田村篤志, 松村光明, 三浦宏之, 由井伸彦
2. 発表標題 炎症抑制を目指したマクロファージ標的指向性マンノース修飾ポリロタキサンの機能評価
3. 学会等名 日本補綴歯科学会 平成30年度東京支部学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 利根川朝人, 田村篤志, 由井伸彦
2. 発表標題 アシル化ポリロタキサンのナノ組織化挙動と疎水性薬物担体としての機能評価
3. 学会等名 第40回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田村篤志, 大橋萌, 早川清雄, 大石由美子, 由井伸彦
2. 発表標題 細胞内分解性ポリロタキサンによるマクロファージの炎症応答抑制作用
3. 学会等名 第40回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田村篤志
2. 発表標題 ドラッグデリバリーシステム：マテリアルの基礎と臨床応用
3. 学会等名 第40回日本バイオマテリアル学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 利根川朝人, 田村篤志, 由井伸彦
2. 発表標題 疎水性度の異なるアシル基を修飾したポリロタキサンの水中での分散挙動と難溶性薬物の可溶化能
3. 学会等名 第67回高分子討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柴口塊, 田村篤志, 松村光明, 三浦宏之, 由井伸彦
2. 発表標題 マクロファージ標的型リガンド導入ポリロタキサンの構造特性が細胞内取込みへ及ぼす影響
3. 学会等名 第67回高分子討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田村篤志, 西田 慶, 利根川朝人, 由井伸彦
2. 発表標題 超分子ポリマーの分子間相互作用制御による自己組織体形成と医薬応用
3. 学会等名 第67回高分子討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsushi Tamura, Kei Nishida, Nobuhiko Yui
2. 発表標題 Emerging new biological functions of supramolecular polyrotaxanes in autophagy and autophagic cell death
3. 学会等名 Controlled Release Society Annual Meeting and Exposition (CRS2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 利根川朝人, 田村篤志, 由井伸彦
2. 発表標題 薬物キャリアへの応用を目指した疎水化ポリロタキサンの評価
3. 学会等名 第47回医用高分子シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsushi Tamura, Nobuhiko Yui
2. 発表標題 Rational design of polyrotaxanes as a therapeutic agent to metabolic diseases
3. 学会等名 International Conferences on Modern Materials & Technologies 2018 (CIMTEC 2018), 8th Forum on New Materials (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田村篤志
2. 発表標題 ポリロタキサンによる薬物治療へのアプローチ
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 利根川朝人, 田村篤志, 由井伸彦
2. 発表標題 疎水性官能基導入によるポリロタキサンの水溶化と会合挙動
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 大澤守, 田村篤志, 由井伸彦
2. 発表標題 腫瘍周辺の酸性環境に应答して薬剤を放出する超分子ポリロタキサン - 抗癌剤結合体の設計と機能評価
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 田村 篤志
2. 発表標題 細胞内分解性ポリロタキサンによる疾患治療へのアプローチ
3. 学会等名 日本薬学会 第138年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田村 篤志
2. 発表標題 医薬分野における超分子ポリロタキサンの新機
3. 学会等名 平成29年度 生体医歯工学共同研究拠点 成果報告会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tamura Atsushi
2. 発表標題 Autophagic cell death induction in apoptosis-resistant cancer cells by methylated cyclodextrin-threaded polyrotaxanes
3. 学会等名 The 4th Joint Symposium between IBB/TMDU and Chulalongkorn University on "Biomedical Materials and Engineering" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田村 篤志
2. 発表標題 細胞内分解性ポリロタキサンを基盤とした細胞機能の制御
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部主催 第1回若手シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tamura Atsushi、Yui Nobuhiko
2. 発表標題 Design of β -cyclodextrin-threaded acid-labile polyrotaxanes for the treatment of Niemann-Pick type C diseases
3. 学会等名 9th Asian Cyclodextrin Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nishida Kei、Tamura Atsushi、Yui Nobuhiko
2. 発表標題 ER stress-associated autophagy induction by methylated β -cyclodextrin-threaded acid-labile polyrotaxane
3. 学会等名 9th Asian Cyclodextrin Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西田 慶、田村 篤志、由井 伸彦
2. 発表標題 アポトーシス抵抗性細胞に殺作用を示すオートファジー誘導性ポリロタキサンの機能評価
3. 学会等名 第39回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田村 篤志
2. 発表標題 ポリロタキサンによる細胞内脂質環境の調節と疾患治療への応用
3. 学会等名 第39回日本バイオマテリアル学会大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamada Yuma, Daikuhara Shinnosuke, Tamura Atsushi, Nishida Kei, Yui Nobuhiko, Harashima Hideyoshi
2. 発表標題 Validation of autophagy induction via the mitochondrial delivery of polyrotaxane by a MITO-Porter
3. 学会等名 The 2nd International Symposium on Biomedical Engineering (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tamura Atsushi, Yui Nobuhiko
2. 発表標題 Design of acid labile polyrotaxanes for the treatment of rare metabolic diseases
3. 学会等名 6th Asian Biomaterials Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西田 慶、田村 篤志、由井 伸彦
2. 発表標題 酸分解性メチル化ポリロタキサンによる小胞体ストレス誘導性オートファジーとアポトーシス抵抗性細胞に対する殺細胞作用
3. 学会等名 第66回高分子討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大橋 萌、田村 篤志、由井 伸彦
2. 発表標題 オリゴエチレングリコール修飾ポリロタキサンの温度応答特性と修飾官能基構造の影響
3. 学会等名 第66回高分子討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田村 篤志
2. 発表標題 環境応答性ポリロタキサンによる細胞代謝の調節と疾患治療への応用
3. 学会等名 第11回超分子若手懇談会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西田 慶、田村 篤志、由井 伸彦
2. 発表標題 小胞体ストレス誘因性オートファジー細胞死を誘導するメチル化 β -シクロデキストリン内包pH分解性ポリロタキサンの設計
3. 学会等名 第34回シクロデキストリンシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大橋 萌、田村 篤志、由井 伸彦
2. 発表標題 -シクロデキストリン含有超分子の細胞内導入におけるオリゴエチレングリコール鎖の修飾効果
3. 学会等名 第34回シクロデキストリンシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田村 篤志
2. 発表標題 シクロデキストリン運搬体としてのポリロタキサンの機能
3. 学会等名 第34回シクロデキストリンシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田村 篤志、由井 伸彦
2. 発表標題 酸分解性ポリロタキサンによる疾患特異的コレステロール代謝異常の改善
3. 学会等名 第46回医用高分子シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大橋 萌、田村 篤志、由井 伸彦
2. 発表標題 細胞導入効率向上を目指したオリゴエチレングリコール修飾ポリロタキサンの設計と機能評価
3. 学会等名 第46回医用高分子シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tamura Atsushi、Yui Nobuhiko
2. 発表標題 Polyrotaxane-based intracellular delivery of β -cyclodextrins for modulating cholesterol hmeostasis in Niemann-Pick type C disease
3. 学会等名 44th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society (CRS 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大工原 伸之輔、山田 勇磨、田村 篤志、西田 慶、由井 伸彦、原島 秀吉
2. 発表標題 ポリロタキサンによるシクロデキストリンの体内動態改善とニーマンピック病C型に対する治療効果
3. 学会等名 第33回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西田 慶、田村 篤志、由井 伸彦
2. 発表標題 オートファジー誘導能を有する超分子構造ポリマー搭載ミトコンドリアDDSの構築
3. 学会等名 第33回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西田 慶、田村 篤志、由井 伸彦
2. 発表標題 pH分解性メチル化ポリロタキサンによる小胞体ストレス応答を介したオートファジー細胞死の誘導
3. 学会等名 第33回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松井 秀人、柴口 塊、田村 篤志、松村 光明、三浦 宏之、由井 伸彦
2. 発表標題 超分子ポリロタキサンを用いた短鎖脂肪酸の多点提示による慢性炎症治療薬の開発
3. 学会等名 日本補綴歯科学会第126回学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松井 秀人、有坂 慶紀、田村 篤志、松村 光明、三浦 宏之、由井 伸彦
2. 発表標題 短鎖脂肪酸導入ポリロタキサンの設計と分子可動性を利用した抗炎症作用
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 大橋 萌、田村 篤志、由井 伸彦
2. 発表標題 オリゴエチレングリコール修飾ポリロタキサンの合成と修飾官能基の構造が細胞導入効率に及ぼす影響
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 田村 篤志、大橋 萌、西田 慶、由井 伸彦
2. 発表標題 滲出性加齢黄斑変性症治療を目指した酸分解性ポリロタキサンによる細胞内レチノイド動態の制御
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 西田 慶、田村 篤志、由井 伸彦
2. 発表標題 ポリロタキサン骨格による温度応答性の発現とコアセルベート形成を利用した超分子バイオマテリアル設計
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 Tamura Atsushi、Yui Nobuhiko
2. 発表標題 Recruitment of the autophagic machinery by the acid-labile polyrotaxanes exerting intracellular release of methylated - cyclodextrins
3. 学会等名 Society for Biomaterials 2017 Annual Meeting & Exposition (SFB2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nishida Kei、Tamura Atsushi、Yui Nobuhiko
2. 発表標題 Acid-labile interlocked cyclodextrin polymers for therapeutic applications to rare diseases
3. 学会等名 Society for Biomaterials 2017 Annual Meeting & Exposition (SFB2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田村 篤志、大橋 萌、西田 慶、由井 伸彦
2. 発表標題 リソゾームpHに対し分解応答を示すポリロタキサンの設計と医薬応用
3. 学会等名 6大連携プロジェクト 学際・国際的高度人材育成ライフイノベーションマテリアル創製共同研究プロジェクト 平成28年度 第1回公開討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田村 篤志
2. 発表標題 超分子ポリロタキサンを用いた代謝制御と疾患治療への応用
3. 学会等名 第8回東洋研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田村 篤志、西田 慶、由井 伸彦
2. 発表標題 メチル化 β -シクロデキストリンを包接したポリロタキサンの調製と温度に依存したコアセルベート形成
3. 学会等名 第26回日本MRS年次大会（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nishida Kei, Tamura Atsushi, Yui Nobuhiko
2. 発表標題 Lysosomal local release of methylated β -cyclodextrins from acid-labile polyrotaxanes to induce autophagy and autophagic cell death
3. 学会等名 3rd International Conference on Biomaterials Science (ICBS2016)（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tamura Atsushi, Yui Nobuhiko
2. 発表標題 Acid-labile polyrotaxanes improve impaired cholesterol metabolism in Niemann-Pick type C disease model mice
3. 学会等名 3rd International Conference on Biomaterials Science (ICBS2016)（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 田村 篤志
2. 発表標題 難治疾患に挑むポリロタキサンの分子デザイン
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会 シンポジウム2016
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tamura Atsushi、Yui Nobuhiko
2. 発表標題 Rational design of polyrotaxanes and their in vivo cholesterol reducing effect for the treatment of Niemann-Pick type C disease
3. 学会等名 International Symposium on Biomedical Engineering (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tamura Atsushi
2. 発表標題 Development of acid-labile polyrotaxanes for the treatment of Niemann-Pick type C disease
3. 学会等名 The 8th International Workshop on Advanced Materials Science and Nanotechnology (IWAMSN 2016) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 西田 慶、田村 篤志、由井 伸彦
2. 発表標題 温度変化に応答したメチル化ポリロタキサンの相転移現象とコアセルベートの形成
3. 学会等名 第6回CSJ化学フェスタ2016
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 田村 篤志、由井 伸彦
2. 発表標題 酸分解性ポリロタキサンによるリソソーム代謝の改善と疾患治療への応用
3. 学会等名 第65回高分子討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 西田 慶、田村 篤志、由井 伸彦
2. 発表標題 オートファジーの誘導を可能とするメチル化ポリロタキサンの設計とアポトーシス耐性細胞への細胞死誘導
3. 学会等名 第65回高分子討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 田村 篤志、由井 伸彦
2. 発表標題 -シクロデキストリンを包接したpH分解性ポリロタキサンによるニーマンピック病C型モデルマウスの治療効果
3. 学会等名 第33回シクロデキストリンシンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 西田 慶、田村 篤志、由井 伸彦
2. 発表標題 pH応答性ポリロタキサンを用いたメチル化 -シクロデキストリンの細胞内局所作用によるオートファジー細胞死の誘導
3. 学会等名 第45回医用高分子シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 西田 慶、田村 篤志、由井 伸彦
2. 発表標題 細胞内特異的にメチル化 β -シクロデキストリンを放出するpH応答性ポリロタキサンによるオートファジーと細胞死の誘導
3. 学会等名 第65回高分子学会年次大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 田村 篤志、西田 慶、由井 伸彦
2. 発表標題 末端をトリチル基で封鎖したポリロタキサンの酸性pH 特異的分解機能と疾患治療への応用
3. 学会等名 第65回高分子学会年次大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 西田 慶、田村 篤志、由井 伸彦
2. 発表標題 温度応答性を示すメチル化 β -シクロデキストリン包接ポリロタキサンの設計と超分子構造と相転移温度の相関性
3. 学会等名 第65回高分子学会年次大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tamura Atsushi、Yui Nobuhiko
2. 発表標題 Therapeutic approach to lysosomal storage disorders based on acid-labile polyrotaxanes
3. 学会等名 10th World Biomaterials Congress (WBC2016)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 田村篤志, 由井伸彦	4. 発行年 2018年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 9
3. 書名 シクロデキストリン含有ポリロタキサンのバイオマテリアル応用. 環状高分子の合成と機能発現	

1. 著者名 田村篤志, 由井伸彦	4. 発行年 2018年
2. 出版社 エヌティーエス	5. 総ページ数 9
3. 書名 pH応答性ポリロタキサンを用いた医薬システム. 刺激応答性高分子ハンドブック	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 メチル化ポリロタキサンおよびその合成法	発明者 由井 伸彦、田村 篤志、西田 慶	権利者 国立大学法人 東京医科歯科大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2016-90121	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
---------------------------	-----------------------	----