

令和 2 年 5 月 20 日現在

機関番号：34416

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01400

研究課題名(和文)細胞集合体誘導技術と足場との組み合わせによる3次元組織の構築

研究課題名(英文) Construction of three-dimensional tissue by combination of cell aggregate induction technology and peptide scaffold

研究代表者

平野 義明 (HIRANO, YOSHIKI)

関西大学・化学生命工学部・教授

研究者番号：80247874

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：細胞接着性を有しβ-ターン構造を形成するペプチドをデザインした。そのペプチドの自己組織化を利用して足場材料を設計し、その特性解析を行い、組織工学用足場として利用可能なハイドロゲルを作成した。一方で、細胞集合体誘導ペプチドについては、間葉系幹細胞を用いて細胞集合体を作成し、その機能を解析した。その結果、細胞集合体を利用することでバイオマーカーが通常の培養に比べて優位に大きくなることを見出した。さらには、ウサギの半月板損傷モデルに今回設計したペプチドハイドロゲルを足場として適用したところ、ペプチドを利用しない場合と比較するとペプチドハイドロゲルを注入した方が優位に半月板の再生が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アミノ酸を縮合することによって、合成可能な2種類のペプチドを設計した。そのひとつは自己組織化してゲル化するペプチドであり、細胞の住環境をよくする働きがある。もうひとつは細胞の培養液に加えることで、細胞集合体を誘導することができるペプチドである。これら2種類のペプチドを組み合わせることで、再生医療に役立つ仕組みについて研究した。その最も特徴的なことは、これらペプチドを用いることで動物実験レベルではあるが半月板の損傷が効果的に改善することである。

研究成果の概要(英文)：We designed several beta-turn peptides containing RGDS sequence. Mechanical property of peptide hydrogel was characterized by rheometer. We discuss the correlation between the peptide conformation, and cell adhesion, proliferation and differentiation, and from the viewpoint to develop effective tissue engineering scaffold. Another way, we evaluated periodic peptide with respect to the relationship between the structure of the peptide chain and the induction of spheroid formation and bio-signal marker. The effect of the periodic peptides on cell aggregation was evaluated using hMSC.

Here, we developed a self-assembling peptide hydrogel scaffold with sufficient stiffness to remain in the meniscal lesion. We tested the repair efficacy of peptide hydrogel in an induced rabbit meniscal defect model. Macroscopic and histological examinations indicated that relative to the control group, peptide hydrogel significantly enhanced the biosynthesis of the reparative tissue in the menisci.

研究分野：生体材料化学

キーワード：細胞集合体 ペプチドハイドロゲル 自己組織化 足場材料 RGDS 軟骨 分化誘導 組織工学

## 1. 研究開始当初の背景

現在、細胞集合体(spheroid)を形成する手法は、ハンギングドロップ法、旋回培養、非接着培養床を利用したもの、遠沈法など、ある程度確立された物理的手法のみである。細胞集合体は近年注目されている細胞移植治療や再生医療分野に不可欠であるが、物理的手法ではそのサイズや個数が制御出来ず、効率的でないなど数多くの問題点がある。また、生体内では3次元構造を形成していても、組織培養中には細胞集合体を形成しない場合も多数確認されている。申請者は、細胞集合体を誘導するペプチド配列(Lys-Pro)<sub>n</sub>(n=10~)を世界ではじめて明らかにした。(特許第5498734号(2014)業績: No.16・特願2013-100163(2013)業績: No.26)この研究成果を基にしてこれらのペプチドを培地に添加するだけで、種々の細胞を用いて細胞集合体を誘導することが可能であることを科学研究費基盤研究(C)(H25-27,研究代表者・平野義明)において明らかにした(図1)。さらには、2次元培養と比較して細胞集合体を形成した方が肝細胞や軟骨細胞の機能も向上することを明らかにした。

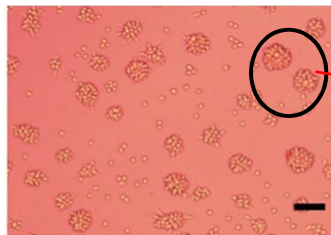


図1 ペプチドを用いて誘導した細胞集合体(100μm)



図2 ペプチド  
ハイドロゲル(10mm)

3次元組織の  
構築・再生

一方で、天然のタンパク質中に見出されている  $\alpha$ -シート形成配列由来や人為的に設計した  $\beta$ -ストランドペプチドの自己組織化により、細胞培養液中(pH=7 近傍)でハイドロゲルを形成するアミノ酸配列を数種類明らかにした(図2)。さらに、これら  $\beta$ -ストランドペプチドに細胞接着活性部位(RGDS)配列を導入することにより、細胞との親和性が非常に高いハイドロゲル(足場: Scaffold)を創出できることを示した。

## 2. 研究の目的

本研究では、申請者の2つの手法(細胞集合体誘導ペプチドと  $\beta$ -ストランドペプチドによるハイドロゲル創出)を組み合わせることで、3次元組織の構築をめざす。これまで多くの研究者は、細胞のみをゲル内に埋入し組織再生を図っていたが、細胞-細胞間の情報伝達不足から顕著な成果は認められていない。細胞を集合体としてハイドロゲル内に埋入することによって、細胞-細胞間の情報伝達が向上し初期の段階から細胞(組織)本来の機能発現が期待できる。細胞接着性ペプチドの合成ならびにバイオマテリアル・組織工学用足場材料への応用を目指し、ペプチド材料をキーワードとして積極的に研究を展開してきた。ペプチドは機能性タンパク質の断片でありさまざまな生理活性を有することで知られているにもかかわらず、そのペプチドを用いた材料学的アプローチは国内・国外とも数少ない。特に細胞集合体誘導ペプチドに関しては皆無である。そこで、これまでの申請者の知識と経験を生かして、本研究では「細胞集合体と足場を組み合わせた新規組織工学」を目指し、3次元組織の構築に取り組む。

## 3. 研究の方法

本研究の研究計画をもとに、以下の4点について重点的に研究を遂行する。(図3)

### ・細胞集合体とペプチドハイドロゲル足場の設計条件の検討

ハイドロゲルの機械的特性とゲル内に埋入する細胞の種類・細胞集合体の細胞密度を検討する。

### ・細胞集合体埋入ペプチドハイドロゲル足場の機能評価

軟骨・骨芽細胞や肝細胞などでは細胞凝集が起こることにより、機能が增强される。このような性質を持つ細胞をゲル内に埋入しその機能を評価する。

また、軟骨・骨芽細胞のように複数種の細胞を埋入することで、組織と同様に細胞の住み分けが可能か否かを検討する。

### ・幹細胞集合体埋入有ペプチドハイドロゲル足場内での分化の影響

幹細胞(Human Mesenchymal Stem Cells: hMSC)集合体を誘導し、ハイドロゲル内で軟骨や骨に分化誘導しゲル内での細胞の機能を評価する。

### ・細胞集合体埋入ペプチドハイドロゲル足場の *in vivo* 評価

軟骨・骨芽細胞集合体や幹細胞(hMSC)集合体をペプチドハイドロゲル内に埋入し、ラット

の皮下または、ウサギの半月板・軟骨損傷モデルに埋入して、細胞集合体組織の挙動や細胞の増殖・組織再生状態やハイドロゲルの分解挙動を解析する。(大阪医科大学整形外科で実施)

既存の成果

今回の研究計画

応用展開

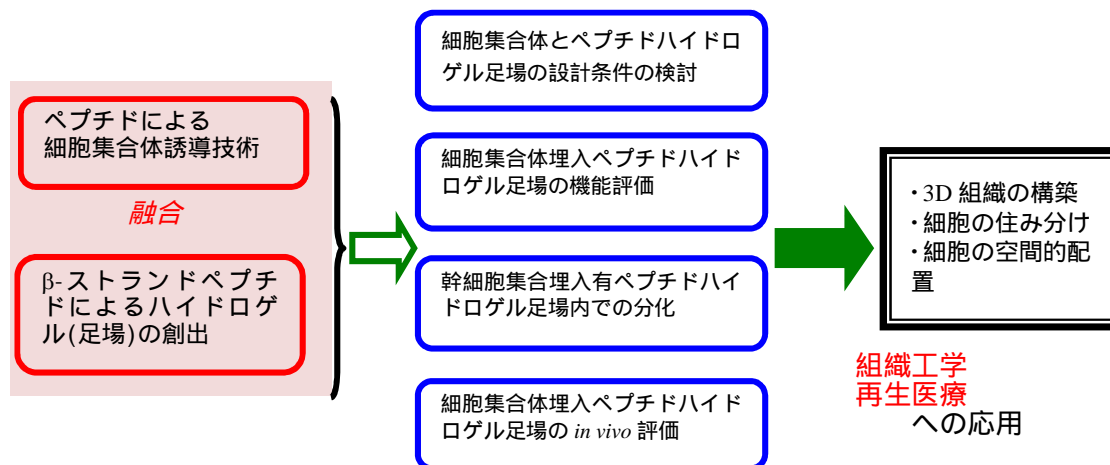


図3 本研究の流れ

#### 4. 研究成果

細胞集合体誘導ペプチドと自己組織化によるペプチドハイドロゲルを組み合わせることにより、3次元組織体の構築を目指すことが本研究の目的である。本研究で明らかになった結果を下記にまとめた。

##### 1. 細胞集合体とペプチドハイドロゲル足場の設計条件の検討：

-ヘアピンペプチドと β-ストランドペプチドを5種類設計した。そのペプチドに細胞接着活性を有するRGDS配列を導入しすることによって、ゲル内に細胞を保持することができた。RGDSのコントロール配列を導入したペプチドは、ゲル物性には両者とも大きな差が認められなかったが、細胞の保持能力には顕著に劣った。

##### 2. 細胞集合体埋入ペプチドハイドロゲル足場の機能評価

肝細胞、軟骨細胞、間葉系幹細胞をゲル内に埋入し、それぞれの活性を評価した。肝細胞はアルブミン産出活性を、軟骨はGAG産出活性をそれぞれ評価したところ、両者とも細胞集合体を形成した方が2次元培養より顕著に優位な活性が高くなった。細胞集合体を形成することにより細胞間のコミュニケーションが向上し、それに伴い活性も高くなったと考えられる。間葉系幹細胞をゲル内に埋入し、骨へ分化誘導した後にALP活性を測定した結果、先と同様細胞集合体を形成した方が活性が高くなった。

ハイドロゲルの機械的特性とゲル内に埋入する細胞の種類・細胞集合体の細胞密度を検討した。ハイドロゲルの機械的特性は作成条件や温度制御を行うことで、優位に向上することが分かった。ハイドロゲル内に、hMSCを埋入し培養を行った。その結果、埋入する細胞密度が分化に大きな影響をおよぼすことが明らかになった。複数細胞による細胞の住み分けについては、2次元培養でのみで評価を行った。共培養の培地や細胞密度などの条件を詳細に検討しなければならないことが明らかになった。

##### 3. 幹細胞集合埋入ペプチドハイドロゲル足場内での分化の影響

hMSCの細胞集合体を作成し、それらをハイドロゲル内で軟骨や骨に分化誘導することによって、ゲル内での細胞の機能を評価した。ハイドロゲル内にて分化誘導を行ったところ、骨に分化することが明らかになった。しかしながら、分化誘導培地に交換することで分化誘導を行うがゲル内への浸透に時間を要するため、通常の2次元培養に比較して時間がかかる。ALP活性は向上したものの、先と同様、細胞密度などの条件を詳細に検討しなければならないことが明らかになった。

##### 4. 細胞集合体埋入ペプチドハイドロゲル足場の in vivo 評価

軟骨・骨芽細胞集合体や幹細胞(hMSC)細胞集合体をペプチドハイドロゲル内に埋入後、ウサギの軟骨および半月板損傷モデルに移植して、細胞集合体からの3次元組織への構築挙動を解析した。その際、ハイドロゲルのみやハイドロゲルに細胞集合体誘導ペプチドを添加した場合について、動物組織からの細胞遊走についても観察した。さらには、組織再生挙動や細胞の増殖・分化やハイドロゲルの分解挙動を組織学的に解析した。動物実験における軟骨損傷モデル



や半月板損傷モデルについては、実験手技が確立している大阪医科大学整形外科で実施した。

まずは、ペプチドハイドロゲルの毒性試験を行ったところ、細胞毒性等は認められなかった。次に、ペプチドと生理食塩水の混合によって調整したハイドロゲルのみを半月板損傷モデルに埋入し組織再生能力を検討した。その結果、ハイドロゲルの力学的特性が弱いと、体液等で溶出してしまい組織の再生が全く観られないことが分かった。そこで、ゲル化の手法を詳細に検討したところ、ゲル化溶媒として PBS の濃度を制御してゲルを形成させることで、これまでの生理食塩水を用いて作製したゲルより力学物性が約 5 倍程度高くなるゲルの作製方法を見出した。(図 4)

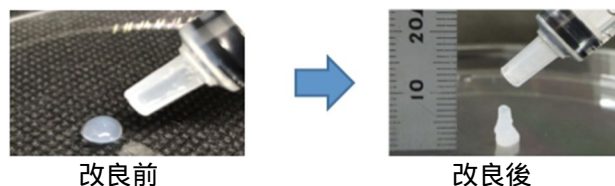


図 4 改良を加える前後のペプチドハイドロゲルの様子

このゲルのみを半月板に損傷モデルに埋入したところ、約 8 週間～12 週間で半月板組織が再生できていることが分かった(図 5)。以上の結果から、ゲルの強度が半月板再生に影響をおよぼしていることが明らかになった。このことは幹細胞がなくても半月板が再生できる可能性を示唆する結果となった。ハイドロゲルの分解挙動は、約 8 週間程度でほぼ分解することが分かった。

軟骨・骨芽細胞集合体や幹細胞から細胞集合体をペプチドハイドロゲル内に埋入後、ウサギの軟骨および半月板損傷モデルに移植して、細胞集合体からの 3 次元組織への構築挙動を解析した。その結果、ハイドロゲルのみやハイドロゲルに細胞集合体誘導ペプチドを添加した場合について、動物組織からの細胞の遊走が認められた。さらには、組織再生挙動や細胞の増殖・分化やハイドロゲルの分解挙動を組織学的に解析したところ、細胞集合誘導ペプチド添加系ではやや優位な細胞の増殖・分化が確認できた。

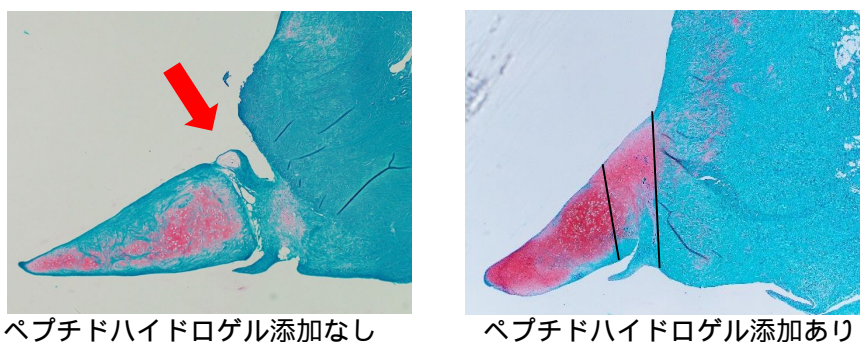


図 5 半月板の組織切片の様子(8 週間後)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>A. Mahara, N. Kobayashi, Y. Hirano, T. Yamaoka,  | 4. 巻<br>57(7)         |
| 2. 論文標題<br>Sonoporation-based labeling of mesenchymal stem cells with polymeric MRI contrast agents for live-cell tracking | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Polymer Journal  | 6. 最初と最後の頁<br>685-692 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>A. Kawakami, M. Kobayashi, Y. Obora, Y. Hirano   | 4. 巻<br>2019          |
| 2. 論文標題<br>Oxidation Reaction of Proline-Containing Peptide by Iron Complex Catalysis                                      | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Peptide Science 2019   | 6. 最初と最後の頁<br>57-58   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>S. Takashiro, S. Kakinoki, Y. Hirano   | 4. 巻<br>2018          |
| 2. 論文標題<br>Evaluation of Cell Aggregation Induced Sequential Peptide for 3D Culture  | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Peptide Science  | 6. 最初と最後の頁<br>116-117 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>E. Tagawa, M. Ura, E. Nakatsuka, Y. Hirano, H. Kawahara  | 4. 巻<br>23, 2         |
| 2. 論文標題<br>Anti-Ice Nucleation Activities of Tyrosine Peptide  | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Biocontrol Science   | 6. 最初と最後の頁<br>81-83   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br><a href="https://doi.org/10.4265/bio.23.81">https://doi.org/10.4265/bio.23.81</a>               | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>A. Mahara, J. Enmi, Y. I. Hsu, N. Kobayashi, Y. Hirano, H. Iida   | 4. 巻<br>18,           |
| 2. 論文標題<br>Superfine Magnetic Resonance Imaging of the Cerebrovasculature Using Self-Assembled Branched Polyethylene Glycol-Gd Contrast Agent | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Macromol. Biosci. 2018  | 6. 最初と最後の頁<br>1700391 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br><a href="https://doi.org/10.1002/mabi.201700391">https://doi.org/10.1002/mabi.201700391</a>                       | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>D. Fujii, K. Kamino, S. Kakinoki, Y. Hirano                           | 4. 巻<br>2016          |
| 2. 論文標題<br>Design of Barnacle-derived Peptide Enhanced Cell Attachment Activity | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>Peptide Science   | 6. 最初と最後の頁<br>195-196 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>中塚恵理, 柿木佐知朗, 平野義明   | 4. 巻<br>75            |
| 2. 論文標題<br>2,5-ジケトピペラジンの自己組織化を用いた抗菌性表面の設計   | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>高分子論文集  | 6. 最初と最後の頁<br>187-194 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br><a href="https://doi.org/10.1295/koron.2017-0058">https://doi.org/10.1295/koron.2017-0058</a> | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>R. Yokokawa, A. Jo, S. Kakioki, Y. Hirano                | 4. 巻<br>2017          |
| 2. 論文標題<br>Design of beta-hairpin incorporating the RGDS sequence, | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Peptide Science  | 6. 最初と最後の頁<br>184-185 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし                                     | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>E. Nakatsuka, K. Inai, M. Oka, S. Kakinoki, Y. Hirano              | 4. 巻<br>2015          |
| 2. 論文標題<br>Evaluation of self-assembling 2,5-diketopiperazine nanostructures | 5. 発行年<br>2016年       |
| 3. 雑誌名<br>Peptide Science  | 6. 最初と最後の頁<br>295-298 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

〔学会発表〕 計79件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 12件)

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>高木亜美, 平野義明                 |
| 2. 発表標題<br>ヘアピンペプチドハイドロゲルを用いた細胞の3次元培養 |
| 3. 学会等名<br>第36回関西地区ペプチドセミナー           |
| 4. 発表年<br>2019年                       |

|                                |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名<br>薄田莉沙, 平野義明          |
| 2. 発表標題<br>細胞膜貫通ペプチドと細胞の相互作用評価 |
| 3. 学会等名<br>第36回関西地区ペプチドセミナー    |
| 4. 発表年<br>2019年                |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>平野義明, 奥野修大, 大槻周平, 青山 丈, 中川浩輔, 村上友彦, 池田邦明, 岡吉倫弘, 若間仁司, 岡本純典, 根尾昌志 |
| 2. 発表標題<br>ペプチドハイドロゲルを用いた半月板再生の検討   |
| 3. 学会等名<br>第41回日本バイオマテリアル学会大会   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>神戸裕介, 古屋敷賢人, 平野義明, 山岡哲二         |
| 2. 発表標題<br>“ナビゲーター”による血中病因物質の代謝経路の人工的な切り替え |
| 3. 学会等名<br>第41回日本バイオマテリアル学会大会              |
| 4. 発表年<br>2019年                            |

|                               |
|-------------------------------|
| 1. 発表者名<br>平野義明               |
| 2. 発表標題<br>ペプチドによる細胞凝集体誘導の可能性 |
| 3. 学会等名<br>第7回細胞凝集研究会         |
| 4. 発表年<br>2019年               |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Y. Hirano, D. Fujii, A. Takagi, S. Kakinoki, K. Kamino   |
| 2. 発表標題<br>Design of barnacle-mimetic peptides enhanced RGDS cell attachment site for tissue engineering scaffold |
| 3. 学会等名<br>第56回ペプチド討論会  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>最上譲二, 大場優利, 平野義明, 山本雅哉               |
| 2. 発表標題<br>細胞膜アンカーを目指した $\alpha$ -ヘリックス型ペプチドの合成 |
| 3. 学会等名<br>第68回高分子討論会                           |
| 4. 発表年<br>2019年                                 |



|                                    |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>薄田莉沙, 徐 于懿, 山岡哲二, 平野義明  |
| 2. 発表標題<br>細胞膜貫通ペプチドの合成と細胞との相互作用評価 |
| 3. 学会等名<br>第68回高分子討論会              |
| 4. 発表年<br>2019年                    |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>平野義明, 藤井大輔, 横川亮祐, 青山 丈, 柿木佐知朗 |
| 2. 発表標題<br>自己組織化ペプチドによる組織工学用足場材料の設計      |
| 3. 学会等名<br>第68回高分子討論会                    |
| 4. 発表年<br>2019年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>薄田莉沙, 山岡哲二, 平野義明              |
| 2. 発表標題<br>-ヘリックスペプチドを用いた薬物の細胞内送達        |
| 3. 学会等名<br>日本バイオマテリアル学会関西ブロック第14回若手研究発表会 |
| 4. 発表年<br>2019年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Pierce Carrouth, 高木亜美, 宮部享幸, 平野義明 |
| 2. 発表標題<br>ペプチドハイドロゲルを用いた細胞の3次元培養            |
| 3. 学会等名<br>日本バイオマテリアル学会関西ブロック第14回若手研究発表会     |
| 4. 発表年<br>2019年                              |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>高木亜美, 紙野 圭, 柿木佐知朗, 平野義明     |
| 2. 発表標題<br>フジツボ由来ペプチドを用いたハイドロゲル足場材料の設計 |
| 3. 学会等名<br>第65回高分子研究発表会(神戸)            |
| 4. 発表年<br>2019年                        |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>薄田莉沙, 徐 于懿, 山岡哲二, 平野義明      |
| 2. 発表標題<br>細胞イメージングのための細胞膜貫通ペプチドの合成と評価 |
| 3. 学会等名<br>第65回高分子研究発表会(神戸)            |
| 4. 発表年<br>2019年                        |

|                              |
|------------------------------|
| 1. 発表者名<br>平野義明              |
| 2. 発表標題<br>ペプチドによる細胞の周辺環境の制御 |
| 3. 学会等名<br>第152回ポパール会        |
| 4. 発表年<br>2019年              |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>高城伸之助, 網本育史, 山本雄貴, 柿木佐知朗, 平野義明 |
| 2. 発表標題<br>細胞集合体誘導ペプチドのメカニズムに関する一考察       |
| 3. 学会等名<br>第68回高分子学会年次大会                  |
| 4. 発表年<br>2019年                           |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>神戸祐介, 溝口裕二, 桑原 健, 中沖隆彦, 平野義明, 山岡哲二 |
| 2. 発表標題<br>弾性率と生分解性を独立して広範囲に制御可能なシルクゲルの開発     |
| 3. 学会等名<br>第68回高分子学会年次大会                      |
| 4. 発表年<br>2019年                               |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>藤井大輔, 高木亜美, 紙野 圭, 柿木佐知朗, 平野義明 |
| 2. 発表標題<br>ストランドペプチドと生理活性部位の修飾に関する考察     |
| 3. 学会等名<br>第68回高分子学会年次大会                 |
| 4. 発表年<br>2019年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>横川亮祐, 柿木佐知朗, 平野義明               |
| 2. 発表標題<br>Single-layer - ヘアピンペプチド構造の自己組織化 |
| 3. 学会等名<br>第68回高分子学会年次大会                   |
| 4. 発表年<br>2019年                            |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Y. Hirano  |
| 2. 発表標題<br>Functional Evaluation of Cell Aggregation Inducing Peptide for 3D Cell Culture |
| 3. 学会等名<br>KUMP International Symposium (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1 . 発表者名<br>S. Takashiro, S. Kakinoki, Y. Hirano                                     |
| 2 . 発表標題<br>Evaluation of Cell Aggregation Induced Sequential Peptide for 3D Culture |
| 3 . 学会等名<br>10th International Peptide Symposium ( 国際学会 )                            |
| 4 . 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1 . 発表者名<br>Y. Hirano, R. Yokokawa, A. Jo, S. Kakinoki  |
| 2 . 発表標題<br>Design of -hairpin Peptides Incorporation RGDS for Tissue Engineering Scaffold                      |
| 3 . 学会等名<br>5th Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society World Congress-2018 ( 国際学会 ) |
| 4 . 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1 . 発表者名<br>Y. Hirano, D. Fujii, S. Kakinoki, K. Kamino  |
| 2 . 発表標題<br>Design of Barnacle-mimetic Peptide Enhanced Cell Attachment Activity for Tissue Engineering Scaffold |
| 3 . 学会等名<br>5th Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society World Congress-2018 ( 国際学会 )  |
| 4 . 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1 . 発表者名<br>Y. Hirano, S. Takashiro, Y. Yamamoto, S. Kakinoki   |
| 2 . 発表標題<br>Functional Evaluation of Cell Aggregation Induced Peptide for 3D Cell Culture                       |
| 3 . 学会等名<br>5th Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society World Congress-2018 ( 国際学会 ) |
| 4 . 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>青山 丈, 奥野修大, 大槻周平, 根尾昌志, 柿木佐知朗, 平野義明 |
| 2. 発表標題<br>半月板再生のためのペプチドハイドロゲルの設計              |
| 3. 学会等名<br>第23回関西大学先端科学技術シンポジウム                |
| 4. 発表年<br>2018年                                |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>青山 丈, 奥野修大, 大槻周平, 根尾昌志, 柿木佐知朗, 平野義明 |
| 2. 発表標題<br>組織工学用ペプチドハイドロゲルの機械的特性の向上            |
| 3. 学会等名<br>第40回日本バイオマテリアル学会大会                  |
| 4. 発表年<br>2018年                                |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>溝口裕二, 神戸祐介, 平野義明, 山岡哲二     |
| 2. 発表標題<br>弾性率と生分解性を独立して制御可能なシルクゲルの開発 |
| 3. 学会等名<br>第40回日本バイオマテリアル学会大会         |
| 4. 発表年<br>2018年                       |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>横川亮祐, 轟 文希, 柿木佐知朗, 平野義明          |
| 2. 発表標題<br>3D足場材料としての単層 L-ヘアピンペプチドハイドロゲルの設計 |
| 3. 学会等名<br>第40回日本バイオマテリアル学会大会               |
| 4. 発表年<br>2018年                             |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>藤井大輔, 横川亮祐, 柿木佐知朗, 平野義明      |
| 2. 発表標題<br>- シートペプチドの自己組織化による組織工学用材料の設計 |
| 3. 学会等名<br>第67回高分子討論会                   |
| 4. 発表年<br>2018年                         |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>高城伸之助, 柿木佐知朗, 平野義明             |
| 2. 発表標題<br>ペプチドを用いて誘導した細胞集合体の環境適応性        |
| 3. 学会等名<br>日本バイオマテリアル学会関西ブロック 第13回若手研究発表会 |
| 4. 発表年<br>2018年                           |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>溝口裕二, 神戸祐介, 平野義明, 山岡哲二         |
| 2. 発表標題<br>シルクゲルの弾性率と生分解性の自在制御            |
| 3. 学会等名<br>日本バイオマテリアル学会関西ブロック 第13回若手研究発表会 |
| 4. 発表年<br>2018年                           |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>藤井大輔, 紙野 圭, 柿木佐知朗, 平野義明       |
| 2. 発表標題<br>- シートペプチドを用いた細胞接着性ハイドロゲルの分子設計 |
| 3. 学会等名<br>第47回医用高分子シンポジウム               |
| 4. 発表年<br>2018年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>溝口裕二, 神戸祐介, 平野義明, 山岡哲二        |
| 2. 発表標題<br>圧縮弾性率と生分解速度を独立して制御可能なシルクゲルの創出 |
| 3. 学会等名<br>第64回高分子研究発表会(神戸)              |
| 4. 発表年<br>2018年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>藤井大輔, 紙野 圭, 柿木佐知朗, 平野義明             |
| 2. 発表標題<br>フジツボ由来ペプチドを用いた組織工学用ハイドロゲルの分子設計と機能評価 |
| 3. 学会等名<br>第67回高分子学会年次大会                       |
| 4. 発表年<br>2018年                                |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>横川亮祐, 柿木佐知朗, 平野義明                            |
| 2. 発表標題<br>"single-layer" - ヘアピン構造の分子設計およびペプチドハイドロゲルの創出 |
| 3. 学会等名<br>第67回高分子学会年次大会                                |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Y. Hirano, Y. Yamamoto, S. Kakinoki                                      |
| 2. 発表標題<br>Functional Evaluation of Cell Aggregation Induced Peptide for 3D Culture |
| 3. 学会等名<br>2017 BMES Annual Meeting (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2017年   |



|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>S. Kakinoki, S. Suzuki, S. Nishioka, Y. Hirano  |
| 2. 発表標題<br>Design of anchor sequences containing Tyr residues for the immobilization of fibronectin-derived peptide on ePTFE |
| 3. 学会等名<br>9th International Conference on Materials for Advanced Technologies (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|                                    |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>平野義明                    |
| 2. 発表標題<br>ペプチドを用いて細胞環境をコントロールする   |
| 3. 学会等名<br>大阪医科大学整形外科教室セミナー (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2017年                    |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>平野義明   |
| 2. 発表標題<br>化学の力で病気を治療する！ - 命を守る化学素材 - , - 関大メディカルポリマーによる未来医療の創出 - |
| 3. 学会等名<br>平成29年度アクティブラーニング出張講義 (招待講演)                            |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>平野義明                                    |
| 2. 発表標題<br>ペプチドによる細胞の3次元構造形成への挑戦                   |
| 3. 学会等名<br>近畿大学 次世代基盤技術研究所 先端化学生命工学センターセミナー (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2017年                                    |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>平野義明                             |
| 2. 発表標題<br>細胞機能を引き出すための周辺環境（足場）の設計と再生医療への応用 |
| 3. 学会等名<br>再生医療の全体像を見わたせる分かりやすい講座（招待講演）     |
| 4. 発表年<br>2018年                             |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>平野義明                              |
| 2. 発表標題<br>生体材料工学のためのペプチド                    |
| 3. 学会等名<br>金沢大学理工研究域バイオエンジニアリング研究室セミナー（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2018年                              |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>古屋敷賢人，神戸祐介，平野義明，山岡哲二                         |
| 2. 発表標題<br>スパイタグ - スパイキャッチャー反応を利用した血中病因物質除去用ナビゲーター分子の開発 |
| 3. 学会等名<br>第66回高分子学会年次大会                                |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>藤井大輔，紙野 圭，柿木佐知朗，平野義明       |
| 2. 発表標題<br>フジツボ由来ペプチドを用いた組織光学用足場材料の設計 |
| 3. 学会等名<br>第66回高分子学会年次大会              |
| 4. 発表年<br>2017年                       |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>中山大輔, 神戸祐介, 柿木佐知朗, 山岡哲二, 平野義明 |
| 2. 発表標題<br>組織浸潤を促す - ヘアピンペプチドゲルの設計       |
| 3. 学会等名<br>第66回高分子学会年次大会                 |
| 4. 発表年<br>2017年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>古島健太郎, 馬原 淳, 平野義明, 山岡哲二             |
| 2. 発表標題<br>脱細胞血管の再細胞化を誘導するペプチド結合型シランカップリング剤の合成 |
| 3. 学会等名<br>第63回高分子研究発表会(神戸)                    |
| 4. 発表年<br>2017年                                |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>青山 文, 大槻周平, 中川浩輔, 根尾昌志, 柿木佐知朗, 平野義明 |
| 2. 発表標題<br>組織工学用足場材料としてのペプチドハイドロゲルの設計          |
| 3. 学会等名<br>第63回高分子研究発表会(神戸)                    |
| 4. 発表年<br>2017年                                |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>横川亮祐, 轟 文希, 柿木佐知朗, 平野義明    |
| 2. 発表標題<br>RGDS配列を組み込んだ - ヘアピンペプチドの設計 |
| 3. 学会等名<br>第63回高分子研究発表会(神戸)           |
| 4. 発表年<br>2017年                       |

|                                    |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>仲野純平, 柿木佐知朗, 平野義明       |
| 2. 発表標題<br>タマリンドシードガムを用いたハイドロゲルの設計 |
| 3. 学会等名<br>第63回高分子研究発表会(神戸)        |
| 4. 発表年<br>2017年                    |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>馬原 淳, 古島健太郎, 平野義明, 山岡哲二    |
| 2. 発表標題<br>循環内皮前駆細胞を捕捉する小口径人工血管の内皮化機構 |
| 3. 学会等名<br>第46回医用高分子シンポジウム            |
| 4. 発表年<br>2017年                       |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>古島健太郎, 馬原 淳, 平野義明, 山岡哲二        |
| 2. 発表標題<br>シランカップリング剤を用いた脱細胞組織のリガンドペプチド修飾 |
| 3. 学会等名<br>日本バイオマテリアル学会関西ブロック 第12回若手研究発表会 |
| 4. 発表年<br>2017年                           |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>藤井大輔, 紙野 圭, 柿木佐知朗, 平野義明        |
| 2. 発表標題<br>フジツボ由来ペプチドを用いたペプチドゲル足場の設計と機能評価 |
| 3. 学会等名<br>日本バイオマテリアル学会関西ブロック 第12回若手研究発表会 |
| 4. 発表年<br>2017年                           |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>青山 丈, 奥野修大, 大槻周平, 根尾昌史, 柿木佐知朗, 平野義明 |
| 2. 発表標題<br>組織工学用足場材料としてのペプチドハイドロゲルの機能評価        |
| 3. 学会等名<br>日本バイオマテリアル学会関西ブロック 第12回若手研究発表会      |
| 4. 発表年<br>2017年                                |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>横川亮祐, 柿木佐知朗, 平野義明              |
| 2. 発表標題<br>RGDS配列を組み込んだ - ヘアピンペプチドの機能評価   |
| 3. 学会等名<br>日本バイオマテリアル学会関西ブロック 第12回若手研究発表会 |
| 4. 発表年<br>2017年                           |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>平野義明, 山本雄貴, 二木雄大, 高城伸之助, 柿木佐知朗 |
| 2. 発表標題<br>周期性ペプチドによる細胞の3次元構造化            |
| 3. 学会等名<br>第66回高分子討論会                     |
| 4. 発表年<br>2017年                           |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>藤井大輔, 紙野 圭, 柿木佐知朗, 平野義明           |
| 2. 発表標題<br>フジツボ由来ペプチドを用いた組織工学用ペプチドゲルの設計と機能評価 |
| 3. 学会等名<br>第66回高分子討論会                        |
| 4. 発表年<br>2017年                              |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>R. Yokokawa, A. Jo, S. Kakioki, Y. Hirano          |
| 2. 発表標題<br>Design of beta-hairpin incorporating RGDS sequence |
| 3. 学会等名<br>第54回ペプチド討論会  |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>馬原 淳, 古島健太郎, 平野義明, 山岡哲二              |
| 2. 発表標題<br>内皮系前駆細胞による血管修復過程を人工的に誘導するペプチド修飾脱細胞血管 |
| 3. 学会等名<br>第39回日本バイオマテリアル学会大会                   |
| 4. 発表年<br>2017年                                 |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>藤井大輔, 紙野 圭, 柿木佐知朗, 平野義明           |
| 2. 発表標題<br>フジツボ由来ペプチドを用いた組織工学用ハイドロゲルの設計と機能評価 |
| 3. 学会等名<br>第39回日本バイオマテリアル学会大会                |
| 4. 発表年<br>2017年                              |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>古島健太郎, 馬原 淳, 平野義明, 山岡哲二             |
| 2. 発表標題<br>シランカップリング修飾剤を用いた組織再生型脱細胞血管への細胞親和性付与 |
| 3. 学会等名<br>第39回日本バイオマテリアル学会大会                  |
| 4. 発表年<br>2017年                                |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>藤井大輔, 大槻周平, 根尾昌史, 柿木佐知朗, 平野義明 |
| 2. 発表標題<br>軟骨への分化誘導用ペプチドハイドロゲル足場の創出      |
| 3. 学会等名<br>第22回関西大学先端科学技術シンポジウム          |
| 4. 発表年<br>2018年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>青山 丈, 大槻周平, 奥野修大, 根尾昌史, 柿木佐知朗, 平野義明 |
| 2. 発表標題<br>半月板再生のためのペプチドハイドロゲルの設計              |
| 3. 学会等名<br>第22回関西大学先端科学技術シンポジウム                |
| 4. 発表年<br>2018年                                |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Y. Hirano, Y. Futaki, S. Kakinoki                             |
| 2. 発表標題<br>Evaluation of cell aggregation induced peptide for 3D culture |
| 3. 学会等名<br>10th World biomaterials Congress (国際学会)                       |
| 4. 発表年<br>2016年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>K. Takase, K. Kamino, S. Kakinoki, Y. Hirano                                   |
| 2. 発表標題<br>Design and evaluation of barnacles beta-sheet peptide hydrogel for 3D scaffold |
| 3. 学会等名<br>10th World biomaterials Congress (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2016年   |



|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>D. Nakayama, Y. Kambe, T. Yamaoka, S. Kakinoki, Y. Hirano                                   |
| 2. 発表標題<br>Design of beta-hairpin peptide hydrogel for tissue engineering scaffold                     |
| 3. 学会等名<br>The 11th International Symposium in Science and Technology at Kansai University 2016 (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2016年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Y. Hirano, E. Nakatsuka, S. Kakinoki   |
| 2. 発表標題<br>Design of self-assembling 2,5-siketopiperazine nanostructure for antibacterial surface |
| 3. 学会等名<br>Biomedical Engineering Society 2016 Annual Meeting (国際学会)                              |
| 4. 発表年<br>2016年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>D. Nakayama, Y. Kambe, T. Yamaoka, S. Kakinoki, Y. Hirano |
| 2. 発表標題<br>Design of peptide hydrogel for tissue infiltration        |
| 3. 学会等名<br>Biomedical Engineering Society 2016 Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2016年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>中塚恵理, 稲井公二, 岡勝仁, 柿木佐知朗, 平野義明 |
| 2. 発表標題<br>2.5-ジケトピペラジンの自己組織化と生物活性評価    |
| 3. 学会等名<br>第65回高分子学会年次大会                |
| 4. 発表年<br>2016年                         |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>中塚恵理, 稲井公二, 岡勝仁, 柿木佐知朗, 平野義明 |
| 2. 発表標題<br>環状ジペプチドを用いた抗菌性表面の設計          |
| 3. 学会等名<br>第45回医用高分子シンポジウム              |
| 4. 発表年<br>2016年                         |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>藤井大輔, 紙野圭, 柿木佐知朗, 平野義明      |
| 2. 発表標題<br>フジツボ由来ペプチドへの細胞接着性の付与とその特性解析 |
| 3. 学会等名<br>第11回関西バイオマテリアル若手研究発表会       |
| 4. 発表年<br>2016年                        |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>平野義明                        |
| 2. 発表標題<br>周期性ペプチドを用いた細胞集合体の誘導と細胞機能の評価 |
| 3. 学会等名<br>第4回細胞凝集研究会                  |
| 4. 発表年<br>2016年                        |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>D. Fujii, K. Kamino, S. Kakinoki, Y. Hirano                          |
| 2. 発表標題<br>Design of barnacle-derived peptides enhance cell attachment activity |
| 3. 学会等名<br>第53回ペプチド討論会  |
| 4. 発表年<br>2016年   |

|                              |
|------------------------------|
| 1. 発表者名<br>中山大輔, 柿木佐知朗, 平野義明 |
| 2. 発表標題<br>ハイドロゲルへの細胞浸潤は可能か? |
| 3. 学会等名<br>第33回関西地区ペプチドセミナー  |
| 4. 発表年<br>2016年              |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>山本雄貴, 柿木佐知朗, 平野義明          |
| 2. 発表標題<br>旋回培養系への細胞凝集塊誘導ペプチドの適用は可能か? |
| 3. 学会等名<br>第33回関西地区ペプチドセミナー           |
| 4. 発表年<br>2016年                       |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>藤井大輔, 柿木佐知朗, 平野義明        |
| 2. 発表標題<br>フジツボ由来ペプチドでハイドロゲル作成は可能か? |
| 3. 学会等名<br>第33回関西地区ペプチドセミナー         |
| 4. 発表年<br>2016年                     |

|                                    |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>中山大輔, 柿木佐知朗, 平野義明       |
| 2. 発表標題<br>細胞のペプチドハイドロゲルへの浸潤に関する評価 |
| 3. 学会等名<br>第21回関西大学先端科学技術シンポジウム    |
| 4. 発表年<br>2017年                    |

|                                 |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名<br>山本雄貴, 柿木佐知朗, 平野義明    |
| 2. 発表標題<br>ペプチドによる細胞の移動に関する研究   |
| 3. 学会等名<br>第21回関西大学先端科学技術シンポジウム |
| 4. 発表年<br>2017年                 |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>青山丈, 平野義明, 大槻周平, 根尾昌史          |
| 2. 発表標題<br>細胞集合体誘導技術と足場との組み合わせによる3次元組織の構築 |
| 3. 学会等名<br>第21回関西大学先端科学技術シンポジウム           |
| 4. 発表年<br>2017年                           |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>藤井大輔, 平野義明, 大槻周平, 根尾昌史   |
| 2. 発表標題<br>軟骨への分化誘導用ペプチドハイドロゲル足場の創出 |
| 3. 学会等名<br>第21回関西大学先端科学技術シンポジウム     |
| 4. 発表年<br>2017年                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>平野義明                                 |
| 2. 発表標題<br>細胞機能を引き出すための周辺環境（足場）の設計と再生医療への応用     |
| 3. 学会等名<br>平成28年度再生医療の全体像を見わたせる分かりやすい解説講座（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2016年                                 |

## 〔図書〕 計3件

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>平野義明                            | 4. 発行年<br>2018年 |
| 2. 出版社<br>ライフサイエンス出版                      | 5. 総ページ数<br>144 |
| 3. 書名<br>医工業関連科学が果たす役割と可能性～高槻家の成長によりそう医療～ |                 |

|                              |                 |
|------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>平野義明               | 4. 発行年<br>2018年 |
| 2. 出版社<br>技術情報協会             | 5. 総ページ数<br>691 |
| 3. 書名<br>ゲル化・増粘剤の使い方、選び方 事例集 |                 |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>平野義明                            | 4. 発行年<br>2017年 |
| 2. 出版社<br>シーエムシー出版                        | 5. 総ページ数<br>315 |
| 3. 書名<br>医療・診断をささえるペプチド科学 再生医療・DDS・診断への応用 |                 |

## 〔出願〕 計1件

|                                   |                       |               |
|-----------------------------------|-----------------------|---------------|
| 産業財産権の名称<br>関節疾患治療用の医薬組成物及びその製造方法 | 発明者<br>平野義明・大槻周平・奥野修大 | 権利者<br>同左     |
| 産業財産権の種類、番号<br>特許、特願2019-094073   | 出願年<br>2019年          | 国内・外国の別<br>国内 |

## 〔取得〕 計0件

〔その他〕

関西大学 化学生命工学部 化学・物質工学科 生体物質化学研究室  
<http://www.chemmater.kansai-u.ac.jp/biomol/index.html>  
 関西大学 関大メディカルポリマー  
[http://www.kansai-u.ac.jp/ku-smart/research/research01/research01\\_002.html](http://www.kansai-u.ac.jp/ku-smart/research/research01/research01_002.html)

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                      | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                | 備考 |
|-------|--|--------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 大槻 周平<br><br>(Otsuki Shuhei)<br><br>(20589840) | 大阪医科大学・医学部・講師<br><br><br><br>(34401) |    |