

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05938

研究課題名(和文)核酸医薬をDNA密生層としたナノ構造体の作製とキャリアフリーDDSの創製

研究課題名(英文)Molecular Design of Nanostructures with High-Density Nucleic Acid Brushes for Carrier-Free DDS

研究代表者

秋山 好嗣(AKIYAMA, YOSHITSUGU)

東京理科大学・基礎工学部教養(長万部)・准教授

研究者番号：40640842

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題は、キャリアがもつ潜在的な毒性を根本的に解決するために、キャリアフリーDDS製剤の創製に向けた基盤技術の確立を目的としている。そこで、まず機能性ポリ(カルバメート)(PC)誘導体の精密設計に基づいた核酸(DNA)との修飾体(PC-DNA)の合成法を確立した。次に、このPC-DNAを水溶液中で自己組織化させたところ、流体力学的直径が約100 nmの単分散なナノ構造体を得ることに成功した。PC末端には光やpHに応答してPCの自己崩壊を誘導できる刺激応答性の付与も可能になった。今後、核酸密生型ナノ構造体の内殻を分子標的医薬オリゴマーとすることによって次世代型ナノDDS製剤として期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

核酸密生層の内殻を自己崩壊性高分子とする試みは既往研究がなく、外部刺激に呼応した特異崩壊性の精密制御は、ナノ医療だけでなくナノ界面科学における基礎と応用の双方にとって興味もたれる。また、内殻を金ナノ粒子としたハイブリッド型ナノ材料は低分子医薬の活性を目視で迅速に判定できる簡易スクリーニング技術に応用できる。今後、内殻を形成する低分子医薬オリゴマーを目視探索技術で選択し、キャリアフリー型ナノDDS製剤に組み込むことによって、治療用途に応じた異種医薬の候補探索から治療までを一体化したナノ医療の発展に広く貢献できるものである。

研究成果の概要(英文)：We developed spherical nucleic acids having a core structure of self-immolative polymer that can undergo disassembly through a self-immolative fragmentation. A poly(carbamate)(PC) derivative composed of 4-aminobenzyl alcohol as a repeat unit was treated with carbonyldiimidazole, followed by conjugation with DNA on a solid support to give a DNA-PC conjugate. Subsequent cleavage from the solid support and dialysis against water resulted in a self-assembly of DNA-PC conjugate with a narrow unimodal size distribution in DLS measurements, indicating formation of nanostructure covered with a dense DNA shell in aqueous solution. The nanostructure thus obtained may undergo domino-like disassembly of PC that can release 4-aminobenzyl alcohol at several triggers. More importantly, this methodology leads to the creation of carrier-free DDS by replacing each unit in the PC with a pharmaceutical drug having a 4-aminobenzyl alcohol substitution.

研究分野：ナノバイオサイエンス

キーワード：キャリアフリーDDS DNA密生層 ナノ構造体 コンビネーション治療 ナノ医療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

一本鎖 DNA をブラシ状に高密度で固定化した金ナノ粒子 (DNA-GNP) は、優れた分子認識能を有する DNA と金ナノ粒子の鮮やかな発色特性を合わせ持つ複合型の機能性ナノ材料である。この DNA-GNP は、DNA ブラシ構造がつくる密生層が界面の分子構造の違いで金ナノ粒子の分散性を精密に制御できることから、コロイド界面科学における基礎と応用の双方で興味を持たれている。たとえば、DNA-GNP に担持された二重鎖 DNA の末端塩基対合に依存した非架橋的な凝集現象は、DNA-GNP に担持された二重鎖 DNA が完全相補のとき、高イオン強度条件において塩析に伴った自発的な凝集が誘起され、金ナノ粒子の表面プラズモン共鳴シフトに伴う明確な色変化が観察されるというものである (Sato *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 2003)。興味深いことに、末端がわずかに塩基だけ異なるミスマッチ鎖を添加した場合には、粒子は凝集せず分散状態を保持する。この DNA ソフト界面がもたらすコロイド界面現象は、粒子上の二重鎖 DNA に一塩基の突出構造を導入するだけで、高い粒子の分散安定性を達成できることを見出し、これを簡便・迅速な一塩基多型 (SNP) の目視検出技術 (*Chem. Eur. J.* 2014) へ応用してきた。さらに、DNA を鋳型に金ナノ粒子を並べた線形構造体を作製して、粒子表層部の末端塩基対合に依存して粒子間距離を可逆的に変化させることに成功した (*Small* 2015)。最近では、トポイソメラーゼによるゲノム DNA の切断・接合を特異的に阻害する化合物の目視スクリーニング法の開発に着手している (第 26 回バイオ高分子シンポジウム, 2016)。

一方で、DNA-GNP を培養細胞へ添加すると、高効率な細胞取り込みが達成されることが明らかとなった (Cutler *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 2011)。これは、*in vivo* における遺伝子治療の達成において重要な知見を与えている。すなわち、(i) DNA-GNP の DNA 密生層が血中における DNA の酵素分解を回避、(ii) DNA の負電荷が血中成分との非特異的吸着を抑制、(iii) サイズ効果による高い細胞取り込み、である。しかしながら、分解性を示さない金ナノ粒子の利用は、*in vivo* における核酸デリバリーの達成において更なる安全性が求められている。

そこで、本申請では、核酸医薬 (オリゴ DNA) と疎水性薬物 (例えば低分子医薬) とからなるコンジュゲートでナノ構造体とすることによって、DNA 密生層を活用したキャリアフリー DDS を着想した (図 1)。本研究では、形成したナノ構造体が pH 変化をトリガーに粒子の崩壊を誘起する刺激応答型のナノ構造体となっていることから、毒性の根本的な解決のみならず異種薬物の同時リリースの達成が期待できる。

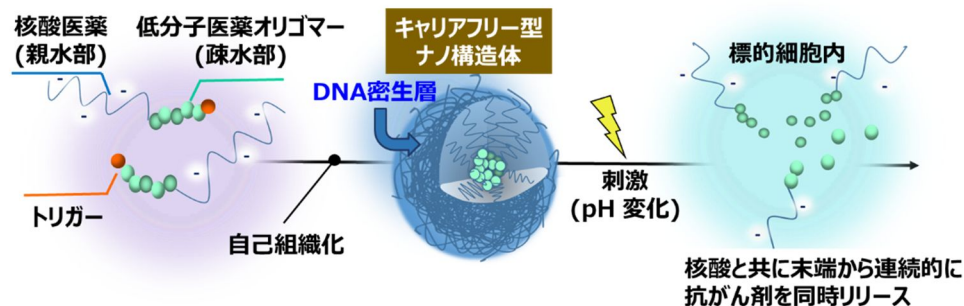


図 1 核酸医薬と低分子医薬オリゴマーからなるキャリアフリー-DDS キャリア

2. 研究の目的

本研究では、キャリア自身の毒性問題の根本的な解決を目的として、核酸医薬と低分子医薬オリゴマーからなるコンジュゲートの自己組織化から核酸医薬密生型のナノ構造体の作製とキャリアフリー-DDS 製剤への応用を推進する。本申請課題では、核酸医薬を材料として捉えた精密設計と内殻の自己崩壊性を活用した斬新な分子設計から、従来の DDS で期待される利点 (溶解性、血中滞留性、および腫瘍集積性) に加え、(i) DNA 密生層による酵素分解の回避、(ii) 薬物 100% の投与量、(iii) 目的細胞内における異種薬物の同時リリース、(iv) 内殻薬物の精密除法制御、といった利点をもつ低毒性ナノ DDS 製剤の開発が可能となる。また、刺激 (ここでは pH 応答) をトリガーにナノ構造体の崩壊を誘起できることから薬物耐性をもたない高効率なコンビネーション治療が可能となる。

3. 研究の方法

4-アミノベンジルアルコールを基本骨格とするポリ (カルバメート) (PC) 誘導体と核酸医薬 (oligoDNA) とのコンジュゲート (PC-oligoDNA) を得るために、末端に水酸基を有する PC 誘導体 (1) のカルボニルイミダゾール化 (CI 化) を行った (図 2)。N₂ 雰囲気下、脱水 DMF に溶解させたポリマー-1 (重合度 26) を carbonyldiimidazole と反応させ (25 °C、3h)、メタノール沈殿と減圧乾燥にて白色粉末の CI 化ポリマー (2) を得た。次に、DMSO 中で担体固定化オリゴ DNA (17 塩基) とポリマー-2 の固相反応 (室温、24 時間) およびその後の脱保護反応 (室温、12 時間) により PC-oligoDNA を合成した。得られた PC-oligoDNA を DMSO に溶解し、透析膜 (分画分子量: 1,000) に移した後、純水に対して 24 時間の透析をおこないナノ構造体を形成させた。合成の過程で得られる中間体を含めた化合物は、薄層クロマトグラフィー (TLC) と核磁気共鳴 (¹H-NMR) スペクトルにより構造を同定した。また、水溶液中におけるナノ構造体は動的分散 (DLS) 測定により解析を行った。

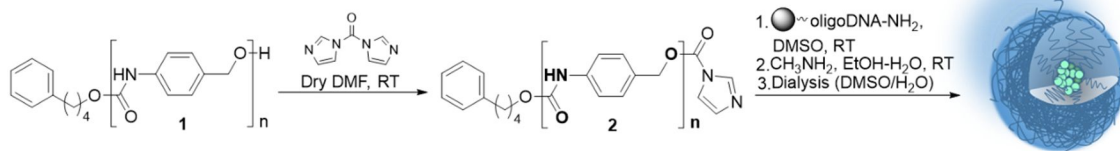


図2 PC-oligoDNA の合成と自己組織化による DNA 密生型ナノ構造体の作製

4. 研究成果

(1) 自己崩壊性高分子を内殻とした DNA 密生型ナノ構造体

アミノベンジル骨格を有する PC 誘導体は、末端基が加水分解されると 1,6-脱離反応を起こし、末端から順次モノマーをリリースする自己崩壊性を有する。このような特徴をもつポリマー-1 の末端水酸基の CI 化反応は、反応直後に濃縮工程を加えることで CI 基の導入率を上げられる知見を得た。このときの CI 基の末端導入率は、¹H-NMR スペクトルにおける各ピークの積分強度比を用いて算出したところ 73% であった。次に、得られた CI 化ポリマー-2 とアミノ基を末端に有するオリゴ DNA とのコンジュゲートは、精製後、*in situ* による自己組織化を試みた。その結果、DLS 測定により、透析後の水溶液には、流体力学的直径が 107 nm (多分散度:0.085) のミセルの存在が確認された (図 3)。このことから、DNA 密生層を有する均一なナノ構造体を得ることに成功した (特願 2019-164912)。また、PC 末端に光応答性の 2-ニトロベンジル基の導入も可能となったことから、光にตอบสนองして自己崩壊を誘導できる刺激応答性の DNA 密生型ナノ構造体とすることが期待できる。

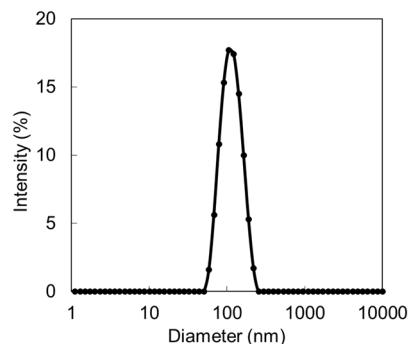


図3. ポリ(カルバメート)誘導体を内殻とした DNA 密生型ナノ構造体の DLS 測定 (測定温度: 25 °C)

さらに、エンドソームから細胞質への効率的な移行を達成できるナノ構造体とするために、酸にตอบสนองして PC-oligoDNA の自己崩壊へ誘導可能な末端修飾剤の分子設計にも着手した。具体的には、4-アミノベンジルアルコールとシトラコン酸無水物がつくるアミド結合が弱酸性の条件下で加水分解できる構造的機能を有する設計とした (図 4)。そして、両者をジエチルエーテル-酢酸エチル混合溶液中で反応させ、生じた沈殿物をろ過および減圧乾燥にて回収した。その結果、TLC および ¹H-NMR スペクトル解析から、酸解離型の末端修飾剤の定量的合成に成功した。

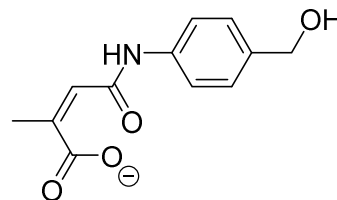


図4. 酸解離型末端修飾剤の化学構造

(2) DNA 密生型金ナノ粒子を用いた DNA 親和性薬物の目視探索

当初の計画にない新たな試みとして、DNA 密生層を活用した薬物スクリーニングに活用できる基盤技術の創出を試みた。抗腫瘍性抗生物質として知られるブレオマイシン (BLM) の DNA 切断部位 (5'-GC-3') を有する dsDNA (18 塩基対) を GNP (粒径 15 nm) に固定化した。この dsDNA-GNP 分散液に、BLM と Fe(NH₄)₂(SO₄)₂ 水溶液 (最終濃度 250 μmol/L) を加え、室温で 30 分静置した。最後に、NaCl (最終濃度 0.5 mol/L) を添加し、分散液を室温で 10 分間静置した。得られた dsDNA-GNP 溶液のコロイド安定性を SPR のバンドシフトに基づく色調変化で評価した。その結果、Fe²⁺ を持たない BLM は、dsDNA-GNP の凝集に由来する紫色が観察された。一方で、活性型の Fe(II)-BLM は分散由来の赤色を保持した。また、可視紫外吸収スペクトルから、

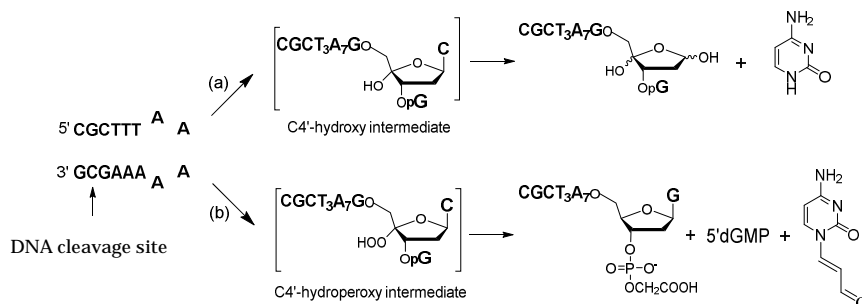


図5 Fe(II)-BLM によるヘアピンループ型 DNA の酸化的切断経路 (a) 塩基脱離と (b) 一本鎖 DNA 切断)

金ナノ粒子の分散状態に由来する極大吸収波長（520 nm）が Fe(II)-BLM のサンプルのみに観察された。このような dsDNA-GNP の高い分散安定性は、DNA 切断に伴った粒子表面部での突出構造の形成が、高塩濃度下においても粒子の凝集を抑制したと考えられる。

次に、Fe(II)-BLM で処理した dsDNA-GNP の表面部の切断構造と粒子の安定性に対する関係性を評価した。Fe(II)-BLM が dsDNA に作用すると、酸化的な塩基の脱離（図 5-(a)）および切断（図 5-(b)）による二種類の経路で切断が進行する。Fe(II)-BLM による dsDNA の切断断片をもつ dsDNA-GNP の分散安定性を評価したところ、不活性型および酸化的な塩基脱離鎖（最末端 GC 塩基対）を有する dsDNA-GNP は、溶液の色が赤から紫に変化したのに対して、酸化的な一本鎖 DNA 鎖の切断に対応した 2 塩基突出型 dsDNA-GNP では赤色を保持した（図 6）。このことから、Fe(II)-BLM で処理された dsDNA-GNP が高い分散安定性を示したのは、酸化的な DNA 切断がもたらす 2 塩基突出構造に由来することがわかった。これまでに、蛍光核酸塩基を用いた部位特異的な DNA 鎖切断の蛍光検出が報告されている。しかしながら、切断経路を蛍光強度で区別できる状況には至っておらず、今回、切断経路を色変化として正しく目視識別できることを実証した。

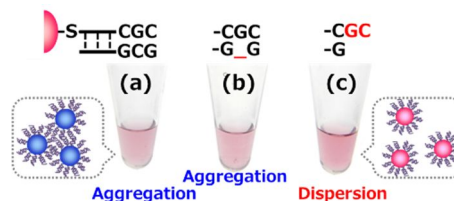


図 6 dsDNA-GNP における切断経路のモデル化
（(a) 不活性、(b) 塩基脱離、(c) ssDNA 切断）

さらに、dsDNA-GNP の分散状態を示す赤色由来の吸光度（ A_{530} ）と凝集状態を示す紫色の吸光度（ A_{700} ）の比（ A_{530}/A_{700} ）を用いて、dsDNA-GNP の経時変化を可視吸光スペクトル測定により評価した。10 μM の Fe(II)-BLM で処理したサンプルの A_{530}/A_{700} の値は、15 分後に 80% 程度を維持しており、このときの溶液は赤色を保持していた。一方で、2 μM の Fe(II)-BLM では 5 分程度で著しく吸光度比が減少し、dsDNA-GNP の凝集が促進されていることがわかった。また、凝集に伴う溶液の明確な色調変化も観察された。さらに、dsDNA-GNP の色変化をもたらす Fe(II)-BLM の下限濃度は 8 μM 程度に存在していた。本濃度域（1-10 μM ）は通常の固相合成法で得られる化合物群で調製可能な濃度であり、今後の機能分子創出に必要な活性評価に対して実用的な知見を与えている。

最後に、BLM とは異なる薬効メカニズムをもつ種々の DNA 損傷剤（マイトマイシン α (MMC)、シスプラチン (CDDP)、シクロホスファミド (CPA)) を用いて、その活性を A_{530}/A_{700} の値から評価した。予想された通り、Fe(II)-BLM のみが高い吸光度比を示した。その一方で、他の DNA 損傷剤はいずれも低い吸光度比を示した（図 7）。また、 A_{530}/A_{700} に対応した dsDNA-GNP 溶液の色調変化（Fe(II)-BLM のみが赤色）を得た。このように、BLM のような DNA 切断活性を有する DNA 親和性薬物の目視アッセイに成功した（特願 2018-159028）。本研究で提案した手法を応用することで、コンビナトリアル合成により得られる DNA 親和性薬物の目視探索のキット化を視野に入れた実用的な分析手法の提供が期待できる。

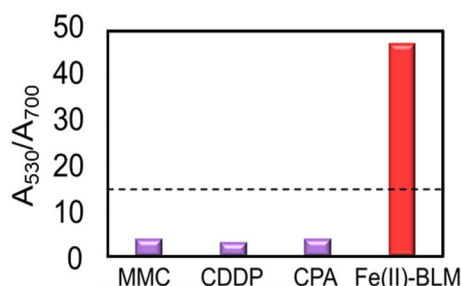


図 7. DNA 親和性薬物の吸光度比（ A_{530}/A_{700} ）変化

以上の結果（(1) と (2)）から、DNA 密生層を外殻にもつナノ構造体は、内殻を自己崩壊性高分子としたとき、刺激が加わることで、ナノ構造体からモノマーと DNA をリリースできる構造的な特徴をもつ。モノマーとして 4-アミノベンジル骨格を有する低分子医薬とすることによって、核酸医薬と低分子医薬といった薬効メカニズムの異なる薬物の同時投与が可能となり、それぞれの単独投与と比べ高い治療効果、および薬剤耐性の克服が期待できる。一方で、内殻を金ナノ粒子とした DNA 密生型のナノ構造体は、DNA の切断を抗がん活性の主たる薬効メカニズムとしている BLM と作用させると粒子表面部で切断された DNA 断片の構造が粒子の分散・凝集制御を可能にした。これまでに、BLM の活性評価には放射性元素（ ^{32}P ）で標識化した基質 DNA を用いたゲル電気泳動や高速液体クロマトグラフ（HPLC）による分離技術、あるいは蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）に基づく蛍光検出などで解析するのが一般的で、本結果で得られた目視による DNA 親和性薬物の特異的な阻害効率の簡易検出法は、創薬における薬物スクリーニングの簡便・迅速化を可能にする。

今後、核酸密生層を有するキャリアフリー型ナノ DDS 製剤は、キャリアがもつ毒性問題を解決するだけでなく、内殻を形成する医薬品の候補探索に本研究課題の遂行で見出した目視スクリーニング法を適用することによって、様々な疾患に対応したコンビネーション治療を可能とし、次世代のナノ DDS 分野に広く貢献できる基盤技術となることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 秋山好嗣	4. 巻 2
2. 論文標題 核酸を密生層としたナノ粒子設計とナノ診断・治療への応用	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 57-56
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 秋山好嗣	4. 巻 33
2. 論文標題 核酸の密生層を活用するナノバイオ研究	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 46-50
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19件（うち招待講演 2件／うち国際学会 5件）

1. 発表者名 木村和徳 秋山好嗣 宝田徹 前田瑞夫 菊池明彦
2. 発表標題 DNA密生型金ナノ粒子を用いたプレオマイシン誘導体の目視探索技術の開発
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋山好嗣 木村和徳 宝田徹 前田瑞夫 菊池明彦
2. 発表標題 DNA二重鎖密生型金ナノ粒子を用いた抗がん剤の目視活性評価法の構築
3. 学会等名 日本分析化学会第68年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福本汐音、川出茉実、木村和徳、秋山好嗣、菊池明彦
2. 発表標題 内殻を自己崩壊性高分子としたDNA密生型ナノ構造体の作製
3. 学会等名 第68回高分子討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazunori Kimura, Yoshitsugu Akiyama, Thru Takarada, Mizuo Maeda, Akihiko Kikuchi
2. 発表標題 Simple colorimetric assay of anti tumor agents utilizing double-stranded DNA-modified gold nanoparticles
3. 学会等名 Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society-AP Chapter and the 7th Asian Biomaterials Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村和徳 秋山好嗣 宝田徹 前田瑞夫 菊池明彦
2. 発表標題 DNA親和性抗がん剤の目視探索に向けたDNA密生型金ナノ粒子のマテリアル設計
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福本汐音 川出茉実 木村和徳 秋山好嗣 菊池明彦
2. 発表標題 自己崩壊性ポリ(カルバメート)-DNAコンジュゲートの精密合成とDNA密生型ナノ構造体の調製
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazunori Kimura, Yoshitsugu Akiyama, Tohru Takarada, Mizuo Maeda, Akihiko Kikuchi
2. 発表標題 Colorimetric assay of bleomycin-mediated DNA damage utilizing double-stranded DNA-functionalized gold nanoparticles
3. 学会等名 29th Annual Meeting of MRS-Japan 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazunori Kimura, Yoshitsugu Akiyama, Tohru Takarada, Mizuo Maeda, Akihiko Kikuchi
2. 発表標題 A Simple Colorimetric Assay of Bleomycin-Induced DNA Cleavage Utilizing Double-Stranded DNA-Modified Gold Nanoparticles
3. 学会等名 2nd Glowing Polymer Symposium in KANTO, 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋山好嗣・齋川雄一・小久保有子・ナム ジェヨン・市橋理江・木村和徳・菊池明彦・宝田徹・前田瑞夫
2. 発表標題 核酸親和性薬物の目視スクリーニングを可能にするDNA修飾金ナノ粒子の界面設計
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 木村和徳・秋山好嗣・宝田徹・前田瑞夫・菊池明彦
2. 発表標題 二重鎖DNA固定化金ナノ粒子を用いたDNA損傷剤の目視薬物探索
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 Yoshitsugu Akiyama
2. 発表標題 Colorimetric Screening of DNA-Functionalized Gold Nanoparticles with Drug-Nucleic Acid Interactions
3. 学会等名 20th International Conference on Medicinal Chemistry and Rational Drugs (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村和徳、秋山好嗣、宝田徹、前田瑞夫、菊池明彦
2. 発表標題 DNA密生型金ナノ粒子を用いたDNA損傷剤の目視アッセイ法の開発
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 秋山好嗣、木村和徳、菊池明彦、宝田徹、前田瑞夫
2. 発表標題 DNA切断活性を有する抗がん剤の目視探索への展開に向けたDNA二重鎖密生型金ナノ粒子の分散安定性評価
3. 学会等名 日本分析化学会第67回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村和徳、秋山好嗣、宝田徹、前田瑞夫、菊池明彦
2. 発表標題 DNA損傷剤の目視探索を目指したDNA密生型金ナノ粒子の分子設計
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 Kazunori Kimura, Yoshitsugu Akiyama, Tohru Takarada, Mizuo Maeda, Akihiko Kikuchi
2 . 発表標題 A Simple Colorimetric Assay of Bleomycin-Mediated DNA Cleavage Based on Double-Stranded DNA-Modified Gold Nanoparticles
3 . 学会等名 12th SPSJ International Polymer Conference (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Yoshitsugu Akiyama, Kazunori Kimura, Tohru Takarada, Mizuo Maeda, Akihiko Kikuchi
2 . 発表標題 Colorimetric Detection of Anticancer Drug-Mediated DNA Cleavage Pathway Using Double-Stranded DNA-Functionalized Gold Nanoparticles
3 . 学会等名 12th SPSJ International Polymer Conference (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kazunori Kimura, Yoshitsugu Akiyama, Tohru Takarada, Mizuo Maeda, Akihiko Kikuchi
2 . 発表標題 Colorimetric Assay of DNA Damaging Agents Utilizing Double-Stranded DNA-Functionalized Gold Nanoparticles
3 . 学会等名 1st GLowing Polymer Symposium in KANTO
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kazunori Kimura, Yoshitsugu Akiyama, Tohru Takarada, Mizuo Maeda, Akihiko Kikuchi
2 . 発表標題 Colorimetric Assay of Bleomycin-Induced DNA Damage Utilizing Double-Stranded DNA-Functionalized Gold Nanoparticles
3 . 学会等名 第28回日本MRS年次大会
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 秋山好嗣、木村和徳、川出茉実、菊池明彦
2. 発表標題 DNA密生層を活用した界面設計とナノ診断・治療への応用
3. 学会等名 第3回東京理科大学総合研究院 再生医療とDDSの融合研究部門シンポジウム、第15回東京理科大学薬学部DDS研究センターシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 ポリ（カルバメート）-核酸医薬コンジュゲート、ポリ（カルバメート）核酸医薬コンジュゲートの凝集粒子、及び凝集粒子の製造方法	発明者 秋山好嗣、菊池明彦、川出茉実、木村和徳	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-164912	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 DNA損傷剤のスクリーニング方法及びDNA損傷剤のスクリーニング用キット	発明者 秋山好嗣、菊池明彦、木村和徳	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-159028	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

東京理科大学教員紹介 https://www.tus.ac.jp/fac_grad/p/achievement.php?3229

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
研究協力者	菊池 明彦 (Kikuchi Akihiko)	東京理科大学・基礎工学部材料工学科・教授	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	前田 瑞夫 (Maeda Mizuo)	理化学研究所・前田バイオ工学研究室・主任研究員	
研究協力者	宝田 徹 (Takarada Tohru)	理化学研究所・前田バイオ工学研究室・専任研究員	