

令和 6 年 9 月 5 日現在

機関番号：82502

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2018～2023

課題番号：17KK0102

研究課題名（和文）pDNAの高次構造制御を基盤とする構造化遺伝子キャリアの機能展開と学理創出

研究課題名（英文）Development and scientific creation of structured gene carriers based on controlled higher-order structures of pDNA

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・グループリーダー

研究者番号：10396947

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,500,000円

渡航期間： 6ヶ月

研究成果の概要（和文）：本研究では、DNAと正電荷性高分子からなる複合体の高次構造制御とそれを遺伝子ベクターとして医療応用しようとする基礎研究を、国際共同研究によって、実用化に向けて進展させること、高次構造形成の基礎学術を深化させること、そして新たな核酸治療システムを構築することを目指している。この取り組みは、循環器疾患に対する遺伝子治療の国際共同研究に発展するとともに、がんに対する核酸治療法の開発、疾患を診断するナノMRI造影剤、さらには生体内を測るナノ量子計測システムの開発に進展している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体の恒常性は遺伝子発現の精密な調節によって保たれており、恒常性の乱れが疾患に関与している。核酸治療は、遺伝子発現を制御することで疾患治療を試みるもので、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。この実現には、確実な核酸デリバリーシステムが開発されること、そして研究段階から前臨床開発、臨床応用に至るまでの医薬品開発プロセスを迅速に進めるためのトランスレーション研究と体制の整備が必要である。これら各問題を国際共同研究によって突破しようとする本研究の成果は、核酸治療の開発プロセスをより確実なものとし、社会実装に向けた研究開発を加速するという意義がある。

研究成果の概要（英文）：This study aims to develop the basic research on the control of higher-order structure of complexes consisting of DNA and positively charged polymers and their medical application as gene vectors toward clinical application, deepening the basic science of higher-order structure formation, and further development of a new nucleic acid therapy system, through international joint research. The study has led to international joint research on preclinical gene therapy for cardiovascular diseases, development of nucleic acid therapy system for cancer, nano MRI contrast agents to diagnose diseases, and nano quantum sensor systems to measure in vivo local environment.

研究分野：薬物送達学

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 非ウイルス性遺伝子デリバリーシステム
ポリイオンコンプレックス DNA凝縮 核酸医薬

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。

様式 F-19-2

1. 研究開始当初の背景

遺伝子発現を制御する核酸治療は、難治性疾患を治療する革新的治療法として期待が寄せられているものの実用化の目処は立っていない。これを実現するには、核酸医薬を体内の標的細胞に送り届ける確実なデリバリーシステムの開発が待たれる。加えて、ヒト応用を見据えた迅速なトランスレーション研究の体制整備も必要になる。

2. 研究の目的

本研究課題では、DNA と正電荷性高分子からなる複合体の高次構造制御とそれを遺伝子ベクターとして医療応用しようとする基研究(図1)を、ナノメディシンの臨床応用研究を進めるグループとの協議を通じてステップアップを図ることを第1の課題としている。また、生物物理学を専門とするグループと共同することで高次構造形成の基礎学術を深化させ、より確度の高い遺伝子ベクターを構築することを第2の課題としている。さらに、遺伝子発現を制御する新たな核酸治療システムを構築することを第3の課題としている。これら3つの研究を進めることによって、研究を水平方向に広げつつ垂直方向にも深みを持たせ、基礎学術から医療応用まで分野横断的な国際ネットワークを構築することで核酸治療の実現に向け前進することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 研究課題1では、共同研究先が進めている疾患モデルとその治療のための遺伝子ベクターが直面している課題を議論し、律速がどこにあるのかを見極めることを行う。それに対し、当方の持つ多様な高次構造の遺伝子ベクター [1]、もしくはそのベクターをさらに改良することで課題の打開を図る。これにより、共同研究先が推進するトランスレーション研究に乗せ、実用化に向けた共同開発を進める。

(2) 研究課題2では、核酸デリバリーシステムの基盤となる核酸/高分子複合体における構造形成を深化させる基礎学術的研究を行う。これを高分子の自己会合体の構造形成とナノ構造解析の専門家と共同して進める。

(3) 研究課題3では、mRNA オリガミを基盤とする新たな mRNA ベクターの構築を目指す。mRNA は pDNA と同様、細胞に遺伝子 (タンパク質) を発現させることができる。また、mRNA は細胞核ではなく細胞質までのデリバリーで済むため、核膜が開かない非分裂細胞にも遺伝子発現させられる。しかし、mRNA は生体内での安定性が極度に低く、高分子と複合化させてもなお遺伝子発現を得ることが難しい。mRNA が配列特異的な二次構造をとるため mRNA/高分子複合体が安定な構造になりにくいことが問題だと考え、DNA ナノテクノロジーの専門家と mRNA オリガミを基盤とした新たな mRNA ベクターの開発に挑戦する。

4. 研究成果

(1) 循環器系疾患を標的とした遺伝子治療にむけて、基課題で開発した遺伝子ベクターを使って臨床応用に向けた共同研究を開始した。これは基課題を研究段階に留めず実用化まで発展させるという本課題の目標において意義の大きい一歩となった。また、共同研究先のドイツ・マインツ大学滞在中には、COVID-19 に対する mRNA ワクチンを開発したビオンテック社 (ドイツ) にて、当方の遺伝子ベクター技術を紹介した。核酸医薬開発とデリバリーシステム開発が直面する課題ならびに研究段階から実用化までの障壁を議論した。

(2) pDNA と高分子からなる遺伝子ベクターの構造形成を検討した結果、DNA の剛直性が、遺伝子ベクターのサイズを最小とする球状にならない要因との作業仮説を立て、DNA の剛直性を取り除く取り組みを行った。この結果、遺伝子ベクターの形状を球状とすることに成功した (図2)。この球状ベクターは、線維化したがんの間質をすり抜け、膵臓がんのがん細胞に遺伝子発現させることを可能とした。膵臓がんのがん細胞に治療用遺伝子を発現させ、がんの増殖を抑えることに成功した初めての例となった [2]。さらに、遺伝子ベクターの構造形成の原理を詰め、DNA と正電荷性高分子との相互作用を調節することで、球状から棒状、ひも状、リング状に作り分けられることを示した (図3) [3,4]。また、本国際共同研究で構築した研究者ネットワークを通じて知り合った計算科学分野の研究者と、核酸-ペプチド複合体の形成プロセスをシミュレーシ

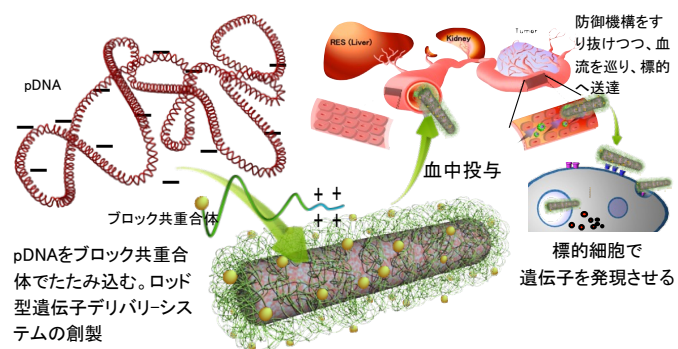


図1. ブロック共重合体でpDNAの折りたたみを操り、構造化させる。全身投与による遺伝子治療を実現するための構造と機能を集積させたロッド型遺伝子ベクター

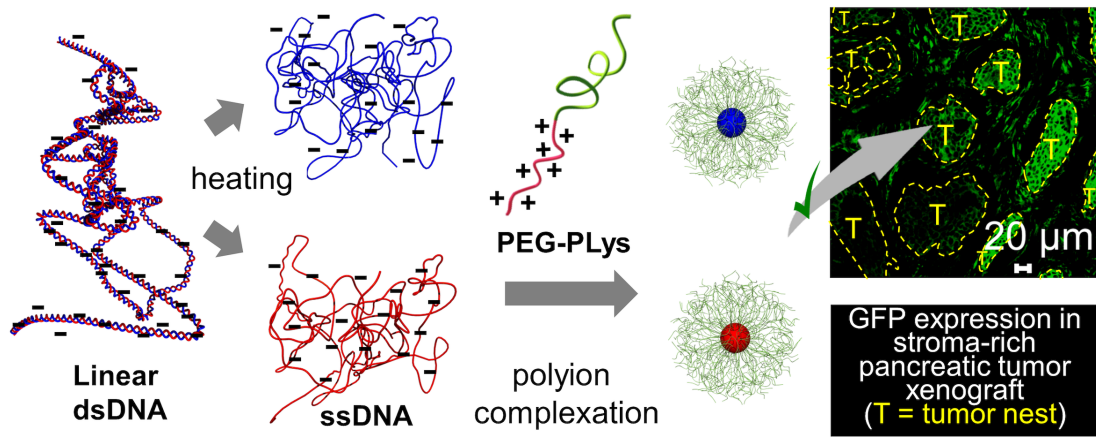


図 2. 一本鎖 DNA からなる球状ベクターMARU. 膵臓がんモデルマウスの間質を抜け、がん細胞で外来遺伝子を発現させられる。

ンで検討する新たな国際共同研究を行った。計算科学を用いて核酸と正電荷性高分子の会合を原子レベルの解析検討することで、実験的検証が補強され、一分子 siRNA のデリバリーシステム [5] をより安定化する高分子構造に関する知見を得た。

(3) mRNA オリガミを基盤としたデリバリーシステム開発は、mRNA オリガミを作るところまで進展したものの COVID-19 感染症蔓延のため渡航できず残念ながら開発が中断している。

感染症蔓延前の海外機関滞在中、幅広い分野の多くの研究者と交流と議論を深めることができた。このなかで、疾患を治療する方法論の開発が世界中で精力的に進められる一方、疾患を発見する診断技術に大きな開発の余地があるとの認識に至った。またナノメディシン研究が進む一方で、ナノメートルスケールでの生体構造に関する知見が大きく欠如していることも認識した。これらの現在の世界的課題に対し、核磁気共鳴画像法 (MRI) を使って非侵襲的に疾患を診断する技術、さらには生体構造をナノメートルスケールで計測する技術を志向したナノ造影剤開発を新たに企図し、研究開発を開始した。

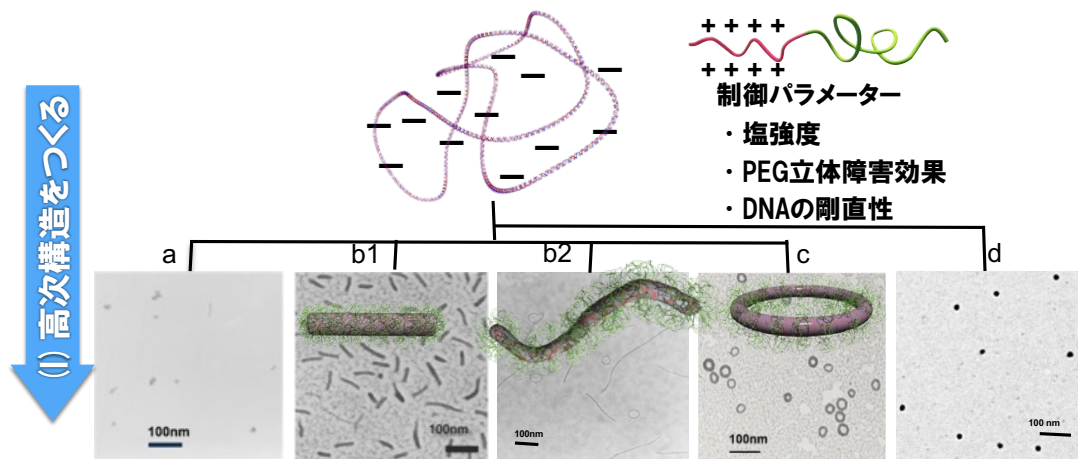


図 3 pDNA/高分子複合体の構造多形とその制御。(a)グロブユール状、(b)ロッド状、(c)リング状、(d)球状構造。ロッド状構造は pDNA の折りたたみ数によりその長さが変わる(b1,2)。球状構造は、二重らせん構造を解離させ、柔軟な一本鎖にしてからブロック共重合体と会合させることで得られる(d)。TEM 像では DNA 複合体周囲を覆う PEG は見えていない。

残念ながら研究期間中に COVID-19 感染症蔓延があったため、当初計画した通りに海外共同研究先に継続的に滞在して研究することが叶わなかった。しかし、感染症蔓延前までに本国際共同研究加速基金の活動によって構築した研究者ネットワークを活用することで、循環器系疾患を標的とした遺伝子治療や計算機科学との協働など、研究課題を拡張することができた。さらに、本国際共同研究の取り組みを基礎として、がん免疫と協働する新たな遺伝子免疫治療戦略の開発や制がん剤の薬効を飛躍的に高める新たな核酸治療法の開発、疾患の診断するナノ MRI 造影剤開発 [6, 7]、生体内環境を測るナノ量子計測システムの開発 [8] に研究が発展した。このように

渡航期間は当初予定に満たなかったものの、メールやオンラインでのディスカッションを取り入れながら課題を進めることで本研究を完了させることができ、さらには国際研究者ネットワークと基礎研究を大きく発展させることができたことから当初計画以上に本研究を進展させることができた。

<引用文献>

1. H. Cabral, K. Miyata, K. Osada, K. Kataoka*, Block Copolymer Micelles in Nanomedicine Applications. *Chemical Review* **118** 6844-6892 (2018).
2. T. A. Tockary, W. Foo, A. Dirisala, Q. Chen, S. Uchida, S. Osawa, Y. Mochida, X. Liu, H. Kinoh, H. Cabral, K. Osada,* K. Kataoka,* Single-stranded DNA-packaged polyplex micelle as AAV-inspired compact gene vector to systemically target stroma-rich pancreatic cancer. *ACS Nano* **13** 12732-12742 (2019).
3. K. Osada*, Versatile DNA folding structures organized by block cationomers. *Polymer Journal* **51** 381-387 (2019).
4. K. Osada*, Structural polymorphism of single pDNA condensates elicited by cationic block polyelectrolytes. *Polymers* **12**, 1603 (2020) (IF 4.967, selected as Editor's Choice Article)
5. S. Watanabe, K. Toh, H. Chaya, K. Hayashi, S. Fukushima, T. Nomoto, X. Liu, Y. Matsumoto, H. Takemoto, H. J. Kim, H. Fukushima, S. Uchida, M. Nangaku, H. Cabral, K. Osada, N. Nishiyama, K. Miyata,* K. Kataoka,* In vivo rendezvous of small nucleic acid drugs with charge-matched block cationomers to target cancers. *Nature Communications* **10** 1894 (2019).
6. K. Okubo,* R. Takeda, S. Murayama, M. Umezawa, M. Kamimura, K. Osada, I. Aoki, K. Soga, Size-controlled bimodal *in vivo* nanoprobe as near-infrared phosphors and positive contrast agents for magnetic resonance imaging. *Science and Technology of Advanced Materials* **22** 160-172 (2021)
7. S. Gao, Y. Miura,* A. Sumiyoshi, S. Ohno, K. Ogata, T. Nomoto, M. Matsui, Y. Honda, M. Suzuki, M. Iiyama, K. Osada, I. Aoki, N. Nishiyama,* Self-folding macromolecular drug carrier for cancer imaging and therapy. *Advanced Science* **11** 2304171 (2024).
8. K. Rikiyama, N. Maehara, H. Abe, Y. Nishimura, H. Yukawa, K. Kaminaga, R. Igarashi, K. Osada*, Quantification of poly(ethylene glycol) crowding on nanodiamonds toward quantum biosensor for improved prevention effects on protein adsorption and lung accumulation. *Langmuir* **40** 18, 9471-9480 (2024).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 S. Gao, Y. Miura, A. Sumiyoshi, S. Ohno, K. Ogata, T. Nomoto, M. Matsui, Y. Honda, M. Suzuki, M. Iiyama, K. Osada, I. Aoki, N. Nishiyama	4. 巻 11
2. 論文標題 Self-folding macromolecular drug carrier for cancer imaging and therapy	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Advanced Science	6. 最初と最後の頁 2304171-2304183
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/advs.202304171	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 Shang-Wei Li, Ming-Feng Hsieh, Taehun Hong, Pengwen Chen, Kensuke Osada, Xueying Liu, Ichio Aoki, Jiashing Yu, Kevin C.-W. Wu, Horacio Cabral	4. 巻 -
2. 論文標題 Block copolymer-stabilized MOF hybrids loading Pd nanoparticles enable tumor remission through near-infrared photothermal therapy	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Advanced NanoBiomed Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/anbr.202470011	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 該当する
1. 著者名 K. Rikiyama, N. Maehara, H. Abe, Y. Nishimura, H. Yukawa, K. Kaminaga, R. Igarashi, K. Osada	4. 巻 40
2. 論文標題 Quantification of poly(ethylene glycol) crowding on nanodiamonds toward quantum biosensor for improved prevention effects on protein adsorption and lung accumulation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 9471-9480
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.langmuir.3c03988	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 M. Naito, Y. Watanuki, K. Toh, J. Yum, B. S. Kim, K. Taniwaki, S. Ogura, H. Ishida, M. Cho, H. Chaya, K. Miyajima, K. Osada, K. Minegishi, Y. Aoki, Y. Yamasaki, K. Miyata,	4. 巻 347
2. 論文標題 Size-tunable PEG-grafted copolymers as a polymeric nanoruler for passive targeting muscle tissues.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 607-614
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jconrel.2022.05.030	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 M. Yamamoto, T. Kurino, R. Matsuda, H. S. Jones, Y. Nakamura, T. Kanamori, A. B. Tsuji, A. Sugyo, R. Tsuda, Y. Matsumoto, Y. Sakurai, H. Suzuki, M. Sano, K. Osada, T. Uehara, Y. Ishii, H. Akita, Y. Arano, A. Hisaka, H. Hatakeyama,	4. 巻 352
2. 論文標題 Delivery of aPD-L1 antibody to i.p. tumors via direct penetration by i.p. route: beyond EPR effect.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 328-337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2022.10.032	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. 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 Dirisala Anjaneyulu, Uchida Satoshi, Toh Kazuko, Li Junjie, Osawa Shigehito, Tockary Theofilus A., Liu Xueying, Abbasi Saed, Hayashi Kotaro, Mochida Yuki, Fukushima Shigeto, Kinoh Hiroaki, Osada Kensuke, Kataoka Kazunori	4. 巻 6
2. 論文標題 Transient stealth coating of liver sinusoidal wall by anchoring two-armed PEG for retargeting nanomedicines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabb8133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abb8133	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, Dirisala Anjaneyulu, Naito Mitsuru, Osada Kensuke, Cabral Horacio, Kataoka Kazunori	4. 巻 330
2. 論文標題 mRNA loading into ATP-responsive polyplex micelles with optimal density of phenylboronate ester crosslinking to balance robustness in the biological milieu and intracellular translational efficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 317 ~ 328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2020.12.033	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 Okubo Kyohei, Takeda Ryuta, Murayama Shuhei, Umezawa Masakazu, Kamimura Masao, Osada Kensuke, Aoki Ichio, Soga Kohei	4. 巻 22
2. 論文標題 Size-controlled bimodal in vivo nanoprobe 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) 10.1080/14686996.2021.1887712	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 Osada Kensuke	4. 巻 12
2. 論文標題 Structural Polymorphism of Single pDNA Condensates Elicited by Cationic Block Polyelectrolytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Polymers	6. 最初と最後の頁 1603 ~ 1603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/polym12071603	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 長田健介	4. 巻 38
2. 論文標題 膵臓がんの間質を越える一本鎖DNA内包高分子ベクター	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 バイオマテリアル	6. 最初と最後の頁 196 - 197
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 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 HJ, 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 M R., 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 cationomers 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 cholesteryl 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 -

〔学会発表〕 計63件 (うち招待講演 41件 / うち国際学会 23件)

1. 発表者名 K. Osada
2. 発表標題 Liver sinusoidal wall coating polymer to promote the efficacy of gene therapy drugs, The 40th International Conference of Photopolymer Science and Technology
3. 学会等名 The 40th International Conference of Photopolymer Science and Technology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 K. Osada
2. 発表標題 Polymeric Architectures to Perform Virus Functions and its Challenge to Pancreatic Cancer
3. 学会等名 International Conference on Precision Nanomedicine in Theranostics & The 2023 Annual Meeting of Taiwan Nanomedicine Society (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 ナノダイヤモンドの定量的PEG化
3. 学会等名 量子生命科学先端フォーラム2023夏の研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田健介, 力山和晃
2. 発表標題 生体量子センシングのためのナノダイヤモンドの定量的PEG化
3. 学会等名 第72回高分子討論会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 日本学術振興会特別研究員応募書類作成で気をつけたいこと
3. 学会等名 NITech PGCプログラム日本学術振興会特別研究員申請支援セミナー(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 高分子で挑む膵臓がんの遺伝子/核酸治療
3. 学会等名 増殖制御遺伝子TOB研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 K. Osada
2. 発表標題 Quantification of PEG crowding grafted onto nanodiamonds
3. 学会等名 The 11th Conference on Exploring Next-Generation Materials Science and Nanoscience (11thCENG-MSN) and Workshop on Soft and Nano Materials Orchestrated with Wisdom from Japan 2024 (SNOWJ2024) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 K. Osada, N. Maehara, A. Sumiyoshi, M. Naito, K. Miyata, I. Aoki,
2. 発表標題 Nano-Ruler MRI contrast agent to detect inflammatory vasculature
3. 学会等名 The 11th Takeda Science Foundation Symposium on Pharmasciences, Congres Convention Center (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 K. Osada
2. 発表標題 Nano-Ruler MRI contrast agent to detect inflammatory vasculature
3. 学会等名 MRI Symposium Osaka (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 K. Osada
2. 発表標題 Transient stealth coating of liver sinusoidal wall by PEG for retargeting nanomedicines
3. 学会等名 1st Workshop on Soft and Nano Materials Orchestrated with Wisdom from Japan and Korea 2024 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 生体量子センシングのためのナノダイヤモンドの定量的PEG化
3. 学会等名 第13回ナノバイオ若手ネットワーキングシンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 K. Osada
2. 発表標題 Polymers for cancer therapy and diagnosis
3. 学会等名 Seminar in Division of BioTherapeutics, Leiden Univeristy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 化学で生命に迫る ~高分子化学でがんに挑む
3. 学会等名 東進ハイスクール未来発見講座 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 ナノダイヤモンドの定量的PEG化の試み
3. 学会等名 量子計測技術による細胞生物物理学の進展と生命のパラメトリク生理機能の解明への展開（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田健介, 力山和晃, 綿貫裕介, 内藤瑞, 宮田完二郎, 住吉晃, 青木伊知男
2. 発表標題 がん微小環境を診る高分子造影剤の開発とPDXモデルへの適用
3. 学会等名 第38回日本DDS学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 がん微小環境を診る高分子造影剤の開発とPDXモデルへの適用
3. 学会等名 第71回高分子討論会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 高分子化学を道具にがん挑戦する試みとナノダイヤモンド量子計測への展開
3. 学会等名 大阪大学蛋白研セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 高分子化学を道具にがんに挑戦する研究
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 2022年

1. 発表者名 長田健介, 力山和晃, 綿貫裕介, 内藤瑞, 宮田完二郎, 住吉晃, 青木伊知男
2. 発表標題 がん微小環境を診る高分子造影剤の開発とPDXモデルへの適用
3. 学会等名 第44回バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 A safe liver sinusoidal wall coating agent to promote the efficacy of gene therapy drugs
3. 学会等名 International Symposium on Chemistry 2022 and the 2nd Kyutech-KKU International Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 A safe liver sinusoidal wall coating agent to promote the efficacy of gene therapy drugs
3. 学会等名 The 5th International Conference on Nanospace Materials 2022（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 Through the stromal barrier to pancreatic cancer cell nests: Single-stranded DNA-packaged polyplex micelle as AAV-inspired compact gene vector
3. 学会等名 The 5th International Workshop by the 174th Committee on Coexistence of Biology and Nanodevices (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 A safe liver sinusoidal wall coating agent to promote the efficacy of gene therapy drugs
3. 学会等名 The 4th International Conference on Materials Research and Innovation (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田健介
2. 発表標題 Artificial viruses to target cancers by polymer nanoassembly technology
3. 学会等名 OIST Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田健介, Anjaneyulu Dirisala, 内田智士, 片岡一則
2. 発表標題 ナノメディシ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 長田健介
2. 発表標題 DDSの基礎と応用
3. 学会等名 量子生命科学先端フォーラム2020夏の勉強会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kensuke Osada
2. 発表標題 Strategic design of polyplex micelles toward systemic gene delivery
3. 学会等名 Seminar, University of Michigan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020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 2020年

1. 発表者名 長田健介, Theofilus A. 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による膵臓がんの間質通過戦略
3. 学会等名 第69回高分子学会年次大会
4. 発表年 2020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 (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 Seminar at Ningbo Institute of Material Technology and Engineering, Chinese Academy of Sciences（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 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

〔図書〕 計6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 長田健介	4. 発行年 2020年
2. 出版社 講談社	5. 総ページ数 576
3. 書名 核酸科学ハンドブック	

1. 著者名 Kensuke Osada	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4件

産業財産権の名称 単一高分子からなる自己凝集型ミセル	発明者 三浦裕, 西山伸宏, ガ オシャン, 青木伊知 男, 長田健介, 住吉晃,	権利者 東京工業大学、量 子科学技術研究 開発機構
産業財産権の種類、番号 特許、2023-124868	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 修飾済基材，修飾済基材の製造方法，及び，修飾済基材における重なり合い密度の評価方法	発明者 長田健介，力山和晃	権利者 量子科学技術研究開発機構
産業財産権の種類、番号 特許、2023-139263	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 単一高分子粒子、活性分子複合体、単一高分子粒子の製造方法、腫瘍サイズの計測方法、腫瘍内の微細構造の計測方法、生体組織のイメージング方法、ドラッグデリバリーシステム、造影剤キット	発明者 長田健介，力山和晃，住吉晃，青木伊知男，内藤瑞，等	権利者 量子科学技術研究開発機構
産業財産権の種類、番号 特許、2022-067148	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 単一高分子粒子、活性分子複合体、単一高分子粒子の製造方法、腫瘍サイズの計測方法、腫瘍内の微細構造の計測方法、生体組織のイメージング方法、ドラッグデリバリーシステム、造影剤キット	発明者 長田健介，力山和晃，住吉晃，青木伊知男，内藤瑞，等	権利者 量子科学技術研究開発機構
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2023/11719	出願年 2023年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

遺伝子治療の効率を安全かつ大幅に高める 肝内毛細血管コーティング剤の開発 https://www.qst.go.jp/site/press/41886.html

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			
ドイツ	ドレスデン工科大学			
ドイツ	マインツ大学			
米国	Kent State University, Ohio			
ドイツ	ミュンヘン大学			

共同研究相手国	相手方研究機関			
タイ	VISTECH			
中国	大連理工大学			
オランダ	ライデン大学			