

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：82626

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2018～2023

課題番号：18KK0305

研究課題名（和文）生体内移植を実現する細胞・臓器および人工臓器の表面処理材に関する国際共同研究

研究課題名（英文）International collaboration research on surface modification material for transplantation of cells, organs and artificial organs

研究代表者

寺村 裕治 (Teramura, Yuji)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・上級主任研究員

研究者番号：10365421

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,000,000円

研究成果の概要（和文）：細胞・臓器移植のみならず人工心臓、人工透析などの人工臓器を使用した際に起きる自然免疫系の活性化は、未だ解決されていない問題である。移植時において、自然免疫反応による攻撃から防ぐことができる表面修飾剤の創成を目指した。具体的には、補体系や凝固系の制御因子として、ヘパリンを選択し、ポリエチレングリコール（PEG）結合脂質への結合体に成功した。また、その代替材料として、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC)ポリマーを利用した脂質結合体に成功し、いずれの材料も細胞膜修飾材料として機能し、保護剤として働くことが期待できる結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞・臓器移植のみならず人工臓器の移植において、生着率をあげるためには、これまでに知見に基づいた新しい表面改質のアイデアが必要になる。我々がこれまで培った多くのバイオマテリアル研究の知見を活かすために、実際にヒト血液や大動物での実験を行い臨床に容易に移行できる研究体制が求められている。本国際共同研究では、日本 スウェーデン間での医工連携を推し進め、新しい治療法を探求し、さらに臨床研究へ直結した研究課題となっており、移植療法に大きなインパクトを与えることができるものと位置付けた。

研究成果の概要（英文）：Activation of the innate immune system, which occurs not only during cell and organ transplantation but also during artificial organs implantation such as artificial hearts and artificial dialysis, is an important issue that has yet to be resolved. We aimed to fabricate materials which can modify the surface, that can protect against attacks by the innate immune response during transplantation. Here we selected heparin as a regulator of the complement and coagulation systems, and succeeded in conjugating it to polyethylene glycol (PEG)-conjugated lipids. As an alternative material, we also succeeded in synthesis of a lipid conjugate using 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) polymer. Both materials are expected to function to protect the surface from the innate immunity activation.

研究分野：バイオマテリアル工学

キーワード：バイオマテリアル 細胞移植 臓器移植 人工臓器 移植医療

1. 研究開始当初の背景

細胞・臓器移植のみならず人工心臓、人工透析などの人工臓器を使用した際に起きる自然免疫系の活性化は、未だ解決されていない問題である。補体系や凝固系の活性化や血小板粘着から始まる一連の免疫反応が惹起されると、細胞・臓器移植では虚血再灌流障害が起きる。また、人工臓器では全身への深刻な副作用が起き、重篤な症状に繋がる。申請者らのグループでは、細胞移植や臓器移植、人工臓器の移植における免疫反応制御を目指して、様々な表面修飾剤の研究に取り組んできた。本国際共同研究では、スウェーデンのウプサラ大学と共同して、医療として定着しつつある腎臓移植における細胞表面修飾剤と臨床応用されている人工心臓のための表面改質剤に焦点を絞り、臨床で使用できる新規材料開発を行う。ここでは、ヒト血液中で免疫反応を詳細に調べ、ブタを用いた大動物試験も行い、早期の臨床応用を目指すことを目的としていた。2019年から、新型コロナウイルスのパンデミックにより、研究の中断やプロジェクトの制限を余儀なくされた期間もあったものの、国際共同研究を遂行した。

2. 研究の目的

移植時において、自然免疫反応による攻撃から防ぐことのできる表面修飾剤の創成を目指した。具体的には、補体系や凝固系の制御因子として、ヘパリンを選択し、ポリエチレングリコール(PEG)結合脂質への結合体を合成し、細胞表面をコーティングし、その効果的かについて検討した。PEGに対する抗体産生やアナフィラキシー反応を回避するためにも、その代替材料として、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine(MPC)ポリマーを利用した保護剤についても検討した。また、この評価モデル系として、ヒト血液を用いたループモデル試験系を確立することも行った。

3. 研究の方法

(1) ヒト血液モデル実験¹⁾

MPC と *n*-butyl methacrylate(BMA)をラジカル重合によりランダム共重合することで合成したPMB30 (MPCが0.3、BMAが0.7) (Fig. 1(A))を用意する。ポリウレタンチューブ(内径4.5cm、長さ30cm)にPMB30のエタノール溶液(10mg/mL)を12時間浸漬し、コーティングを行った。また、対照実験を行うために、ヘパリンコートチューブ(Carmeda, Upplands Väsby, Sweden)と未処理のポリウレタンチューブを用意した。0.5 IU/mLのヘパリンを添加したヒト全血5mLを各チューブ内に入れ、ループ状にした。37°Cで50rpmの回転を加え、血液をループ内で循環させた。1または4時間で血液を採取し、血小板数を評価した後、血漿を回収した。ELISA法により、凝固系活性化の指標であるThrombin-Antithrombin complexes(TAT)とアナフィラトキシンのC3a、補体系最終生成物のsC5b-9の血漿濃度を測定した。in vivo試験では、ブタ(体重25-30kg)の耳介静脈にPMB30コートしたポリウレタン製カテーテルまたは未処理のカテーテルを挿入、さらに外頸静脈まで挿入した。4日後にカテーテルを摘出し、MPCポリマーを染色できるローダミン6Gに浸漬した。共焦点レーザー顕微鏡でカテーテル表面を観察した。

(2) ヘパリン結合脂質^{2,3)}

ヘパリンを酸で処理して低分子化(fHep)し、fHepの末端をアルデヒド基にした。また、細胞膜を修飾できる材料であるPEGと脂質を結合させたPEG脂質にシステイン末端のポリリジンペプチド(KnC)を結合し、カチオン末端PEG脂質(KnC-PEG脂質 n=0,1,2,4,8)を合成した。fHepのアルデヒド基とKnC-PEG脂質のアミノ基からなるシッフ塩基構造を還元し、fHep-lipidを合成した。各KnC-PEG脂質へのfHepの結合数はフロレスカミンによるアミノ基定量によって、KnC-PEG脂質とfHep脂質のアミノ基数から定量した。未反応のアミノ基は無水コハク酸(SA)で処理し、カルボキシル基に置換した(fHep-KnC(-)脂質, n=0,1,2,4,8)。

fHep脂質の活性を水晶振動子微量天秤(QCM)法で評価した。ヘパリンは凝固系制御因子アンチトロンビン(AT)と結合し、ATの活性を高めるため、ATとの特異的結合能を評価した。疎水性表面である1-dodecanethiolの単分子膜表面(CH₃-SAM)にfHep脂質を導入し、ウシ血清アルブミン(BSA)でブロッキングした後、ATを導入、その結合量を評価した。また、fHep-KnC脂質(n=4,8)のアミノ基に対するSA処理のBSA吸着量及び続くAT吸着量への影響を評価した。

模擬細胞としてリポソームを利用し、その表面へのfHep脂質の導入を評価した。リポソーム(Dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) : cholesterol = 1 : 1, 粒径100nm)をエクストルージョン法により作製し、fHep脂質を表面に導入、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)でリンス後、リポソームの抗FXa活性を評価した。各サンプルのリポソーム濃度はコレステロールで定量した。また、fHep脂質修飾リポソームの粒径・多分散度(PDI)および表面電荷を動的光散乱測定装置により評価した。

(3) MPC結合脂質⁴⁻⁶⁾

2本のアシル鎖(ミリストイル基(m=12)、パルミトイル基(m=14)、ステアシル基(m=16))

を有する脂質から原子移動ラジカル重合 (ATRP) 開始剤を合成し、そのグリセロール末端に MPC を重合させ、PMPC 脂質 (MPC の重合度:10, 20, 50, 100) を合成した。PMPC 脂質の物性評価には、¹H-NMR、ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) を用いた。また、臨界ミセル濃度 (CMC) は、1,6-diphenyl-1,3,5-hexatriene (DPH) による蛍光法を用いて決定した。PMPC 脂質と血漿タンパク質 (BSA, fibrinogen, Complement C3) ならびに抗 PEG 抗体との相互作用は、QCM-D により解析した。

リポソームの作製については、1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DPPC) とコレステロール (モル比 1/1) を主成分とするリポソームを押し出し法により作成した。DPPC とコレステロール、PMPC 脂質 (1-5 mol%) をエタノールに溶解し、エバポレーターにより減圧留去し薄膜を作成した後、PBS にて水和し、押し出し法 (フィルター孔径 : 0.8, 0.45, 0.22, 0.1 μm) にて、およそ粒径 100-150nm の修飾リポソームを作製した。修飾リポソームは、透過型電子顕微鏡 (TEM) 観察ならびに動的光散乱法による粒径測定と表面電荷測定による物性評価を行い、また長期間に渡る物性評価も行った。

また、ヒト血漿とリポソームを混合し、インキュベートした後、超遠心分離によりリポソームを回収し、電気泳動 (SDS-PAGE) とウェスタンブロッティングにより、リポソームに吸着したタンパク質成分の解析を行った。

4. 研究成果

ヒト血液モデル実験¹⁾

血液を反応させてから 1 と 4 時間後に採血し、分析した結果を Fig. 1 に示す。PMB30 をコーティングしたポリウレタンチューブでは、血小板の凝集や凝固系パラメーターである TAT 値の上昇が見られず、凝固系の活性化が抑制されていることがわかった。また、補体系パラメーターである C3a、sC5b-9 濃度の上昇も無かった (Fig. 1)。これは、ヘパリンコートチューブと同様の結果であった。なお、この 2 サンプル間に有意差は無かった。一方、未処理のポリウレタンチューブでは、血小板数の低下、TAT、C3a、sC5b-9 値の上昇がみられたことから、人工臓器を埋植した際に起きる生体反応が惹起されているものと理解した。このことから PMB30 をコーティングすることで、凝固系・補体系の活性化が抑制されることが分かり、その効果はヘパリンコートと同等であることが示された。

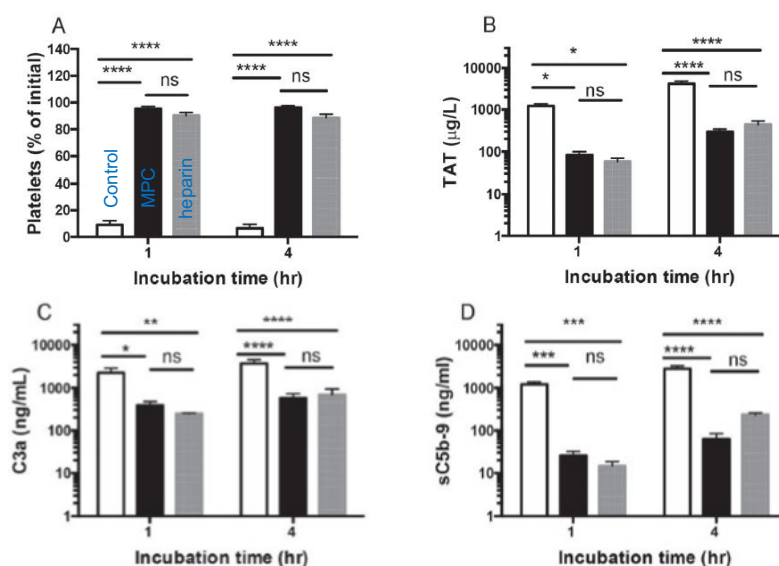


Figure 1. Surface-induced activation of whole blood in tubing loops. A) platelet counts; B) TAT value as a coagulation marker C,D) C3a, and sC5b-9 values as a complement marker.

また、ブタ耳介静脈に埋植された PMB30 コートカテーテルでは、未処理のカテーテルと比べて明らかに血栓形成が抑制された。また、PMB30 コートしたカテーテル表面上にはローダミン 6G 由来の蛍光が確認されたことから、PMB30 コートはブタ耳介静脈への埋植においてカテーテル表面に安定して固定化されており、血栓形成抑制に寄与していることが示された。この実験を再現するために、カテーテルをヒト血液と反応させてインキュベートした後、観察した。未処理のカテーテルに対して、血栓の付着がしたのに対して、PMB30 コートカテーテルでは、血栓の付着が見られなかった。また、ローダミン 6G による染色から、MPC ポリマーが残存していることが分かった。

フラグメントヘパリンと PEG 脂質の反応率は、未反応のアミノ基定量から算出した。各ヘパリン脂質では、アミノ基の 60-90%が反応していることがわかり、KnC-PEG 脂質とが結合していることがわかった。PEG 脂質末端に導入したリジンの数が増加するに伴い、1分子に導入できるフラグメントヘパリンの数も増加することがわかった。

ヘパリン脂質のヘパリンの機能を評価するために、アンチトロンビン (AT) との反応性を調べた。ここでは、QCM 測定により特異的な AT 結合能を調べた (Fig. 3)。コントロール群では AT 結合はほとんど見られなかったのに対して、ヘパリン脂質では、特異的な AT 結合活性が見られた。また SA 処理したヘパリン脂質 (-) においては、AT 吸着量に影響を与えることが無いことがわかった。

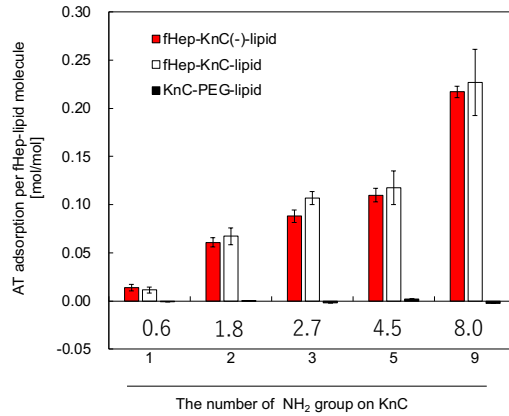


Figure 2. Antithrombin-binding test of fHep-lipids by QCM.

このことより、ヘパリン脂質が AT 結合活性を有した状態であることがわかり、凝固系において機能することが示唆された。特にヘパリン脂質 (n=8) では一分子当たりの AT 結合効率が最大であった。また、抗 FXa 活性をしらべることで、さらなる評価を行った。ここでは、ヘパリン脂質で修飾したリポソームを利用した。コントロール群である無修飾のリポソームでは活性は見られなかったのに対して、リポソーム表面にヘパリン脂質を修飾すると、抗 FXa 活性を保持することが分かった。

最後に、ヘパリン脂質で修飾した hMSC の血液適合性を調べた。まず、修飾状態を調べる多 m に、共焦点レーザー顕微鏡で行ったところ、無処理のコントロール群では細胞表面に蛍光が見られなかった一方で、ヘパリン脂質で修飾した hMSC では細胞膜表面に蛍光が確認できた (Fig. 4)。これより、ヘパリン脂質は細胞膜表面を修飾し、AT 結合活性を示すことがわかった。また、ヘパリン脂質で修飾した hMSC を混合したヒト血液では、未処理の hMSC、コントロールの PEG 脂質で修飾した hMSC と比較して、インキュベーション後の血小板凝集が抑制された (Fig. 3)。この結果は、hMSC 表面が引き起こす血液凝固がヘパリン脂質修飾により抑制されたことを示している。このことは、臓器移植時の虚血再灌流傷害において、グリコカリックスを失った血管内皮に対して、ヘパリン脂質修飾による糖鎖ネットワークの再構成が可能であることを示唆しており、虚血再灌流傷害を抑制できることを示唆する結果である。

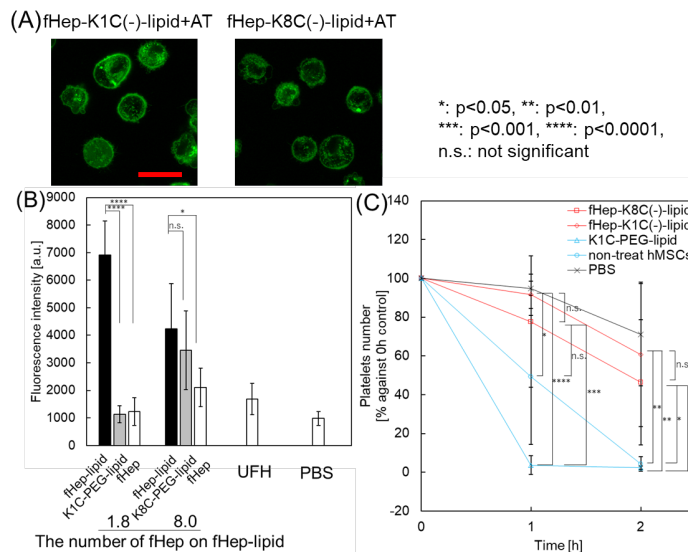


Figure 3. Cell surface modification of hMSC with heparin-lipids and the blood loop study with human whole blood

MPC 結合脂質の評価⁴⁻⁶⁾

GPC と ¹H-NMR 測定から、脂質鎖長 (C14, 16, C18) と重合度 (MPC 重合度:10, 20, 50, 100) の異なる PMPC 脂質の合成に成功した。PMPC 脂質は CMC を有したことから、両親媒性を示しており、分子内に親水性 PMPC 部と疎水性脂質を有する構造を有することが示された。次に、QCM-D により、各種タンパク質吸着挙動を調べた。金センサー表面に疎水性の自己組織化単分子膜を形成し、PMPC 脂質を反応させてセンサー表面に固定化し、各種タンパク質との相互作用を調べた。fibrinogen と Complement C3 の吸着は、PMPC の重合度の増加に伴い抑制され、MPC100-lipid では、二つのタンパク質の吸着がほぼ抑制された。また、BSA 吸着に関しては、いずれの重合度においてもその吸着が抑制されていた。タンパク質吸着挙動の違いに関しては、大きさや電荷の影響が考えられるが、重合度の増加に伴い抑制されたことから、PMPC のポリマー密度が重要であることが示唆された。また、抗 PEG 抗体との反応性を調べたところ、PEG 脂質に対して抗 PEG 抗体の結合がみられたものの、いずれの重合度の PMPC 脂質においても相互作用は見られず、抗 PEG 抗体に認識されないことが分かった (Fig. 4)。

次に、PMPC 脂質修飾リポソームの安定性について検討した。TEM 画像から、PMPC 脂質で修飾したリポソームは、いずれの重合度においても小胞構造を有する構造体を形成していることが分かり、また、リポソーム同士の凝集がないことが示された。また、PMPC 脂質修飾リポソームは、98 日間に渡って粒径が変化することなく、ほぼ一定の値を示しており、凝集することなく高い分散安定度を示していた。このことは、リポソーム表面に導入された PMPC 脂質が安定に存在しており、凝集抑制に寄与していることがわかった。また、ヒト血漿中に PMPC 脂質修飾リポソームを反応させて、その表面に吸着したタンパク成分を解析した。未修飾群と PEG 修飾リポソーム群と比較すると、PMPC 脂質修飾リポソーム群では、Alpha-2-macroglobulin の吸着抑制が認められた。一方で、Apolipoprotein の吸着は増加していることが分かった。これらの吸着の違いが、in vivo での挙動にどのような影響を与えるのかについて、今後調べる必要がある。

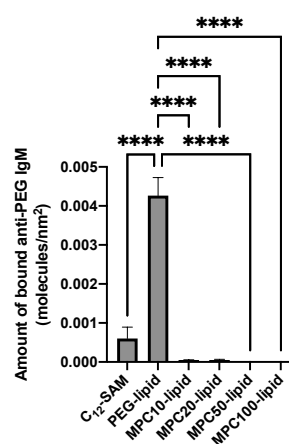


Figure 4. Anti-PEG antibody reactivity against PMPC-lipid. This was studied by QCM.

【参考文献】

1. Sana Asif, Kenta Asawa, Yuuki Inoue, Kazuhiko Ishihara, Björn Lindell, Robin Holmgren, Bo Nilsson, Anneli Rydén, Marianne Jensen-Waern, Yuji Teramura, Kristina N Ekdahl. *Macromolecular Bioscience* 2019;19:e1800485
2. Kenta Asawa, Kazuhiko Ishihara, Kristina N. Ekdahl, Bo Nilsson and Yuji Teramura, *Adv. Funct. Mater.*, **31**, 2008167 (2021).
3. Anna Adler, Marlene Fritsch, Karin Fromell, Gero Leneweit, Kristina N Ekdahl, Bo Nilsson, Yuji Teramura, *J. Mater. Chem. B*, **11**, 11121-11134 (2023).
4. Anna Adler, Yuuki Inoue, Yuya Sato, Kazuhiko Ishihara, Kristina N Ekdahl, Bo Nilsson, and Yuji Teramura, *Biomaterials Science*, **9**, 5854-5867 (2021).
5. Anna Adler, Yuuki Inoue, Kristina N Ekdahl, Teruhiko Baba, Kazuhiko Ishihara, Bo Nilsson, and Yuji Teramura, *J. Mater. Chem. B*, **10**, 2512-2522 (2022).
6. Haruna Suzuki, Anna Adler, Tianwei Huang, Akiko Kuramochi, Yoshiro Ohba, Yuya Sato, Naoko Nakamura, Vivek Anand Manivel, Kristina N Ekdahl, Bo Nilsson, Kazuhiko Ishihara, Yuji Teramura, *Science and Technology of Advanced Materials*, **23**, 845-857(2022).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 13件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ekdahl Kristina N., Fromell Karin, Mannes Marco, Grinnemo Karl Henrik, Huber Lang Markus, Teramura Yuji, Nilsson Bo	4. 巻 313
2. 論文標題 Therapeutic regulation of complement activation in extracorporeal circuits and intravascular treatments with special reference to the alternative pathway amplification loop	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Immunological Reviews	6. 最初と最後の頁 91 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/imr.13148	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 Suzuki Haruna, Adler Anna, Huang Tianwei, Kuramochi Akiko, Ohba Yoshiro, Sato Yuya, Nakamura Naoko, Manivel Vivek Anand, Ekdahl Kristina N, Nilsson Bo, Ishihara Kazuhiko, Teramura Yuji	4. 巻 23
2. 論文標題 Impact of spontaneous liposome modification with phospholipid polymer-lipid conjugates on protein interactions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science and Technology of Advanced Materials	6. 最初と最後の頁 845 ~ 857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14686996.2022.2146466	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 Goel Isha, Noiri Makoto, Yamauchi Yuka, Kato Koichi, Chung Ung-il, Teramura Yuji	4. 巻 10
2. 論文標題 Enhancement of intercellular interaction between iPSC-derived neural progenitor cells and activated endothelial cells using cell surface modification with functional oligopeptides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomaterials Science	6. 最初と最後の頁 925 ~ 938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1BM01503F	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 Adler Anna, Inoue Yuuki, Ekdahl Kristina N., Baba Teruhiko, Ishihara Kazuhiko, Nilsson Bo, Teramura Yuji	4. 巻 10
2. 論文標題 Effect of liposome surface modification with water-soluble phospholipid polymer chain-conjugated lipids on interaction with human plasma proteins	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Materials Chemistry B	6. 最初と最後の頁 2512 ~ 2522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1TB01485D	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hurd Mason Daniel, Goel Isha, Sakai Yasuyuki, Teramura Yuji	4. 巻 18
2. 論文標題 Current status of ischemic stroke treatment: From thrombolysis to potential regenerative medicine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 408 ~ 417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2021.09.009	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 Sato Yuya, Asawa Kenta, Huang Tianwei, Noiri Makoto, Nakamura Naoko, Ekdahl Kristina N., Nilsson Bo, Ishihara Kazuhiko, Teramura Yuji	4. 巻 37
2. 論文標題 Induction of Spontaneous Liposome Adsorption by Exogenous Surface Modification with Cell-Penetrating Peptide-Conjugated Lipids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 9711 ~ 9723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.1c01072	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Noiri Makoto, Goto Yuya, Sato Yuya, Nakamura Naoko, Ishihara Kazuhiko, Teramura Yuji	4. 巻 4
2. 論文標題 Exogenous Cell Surface Modification with Cell Penetrating Peptide-Conjugated Lipids Causes Spontaneous Cell Adhesion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Applied Bio Materials	6. 最初と最後の頁 4598 ~ 4606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsabm.1c00335	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Asawa Kenta, Ishihara Kazuhiko, Ekdahl Kristina N., Nilsson Bo, Teramura Yuji	4. 巻 31
2. 論文標題 Cell Surface Functionalization with Heparin Conjugated Lipid to Suppress Blood Activation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advanced Functional Materials	6. 最初と最後の頁 2008167 ~ 2008167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adfm.202008167	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Teramura Yuji, Ekdahl Kristina Nilsson, Fromell Karin, Nilsson Bo, Ishihara Kazuhiko	4. 巻 36
2. 論文標題 Potential of Cell Surface Engineering with Biocompatible Polymers for Biomedical Applications	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 12088 ~ 12106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.0c01678	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tomoyuki Azuma, Taishi Matsushita, Vivek Anand Manivel, Kristina N Ekdahl, Bo Nilsson, Yuji Teramura and Madoka Takai	4. 巻 31
2. 論文標題 Poly(2-aminoethyl methacrylate)-based polyampholyte brush surface with carboxylic groups to improve blood compatibility	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Biomater Sci Polym Ed	6. 最初と最後の頁 679, 693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09205063.2019.1710900	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shodai Togo, Ken Sato, Ryuzo Kawamura, Naritaka Kobayashi, Makoto Noiri, Seiichiro Nakabayashi, Yuji Teramura, and Hiroshi Y. Yoshikawa,	4. 巻 4,
2. 論文標題 Quantitative Evaluation of the Impact of Artificial Cell Adhesion via DNA Hybridization on E-cadherin-Mediated Cell Adhesion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 APL Bioengineering	6. 最初と最後の頁 16103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5123749	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 Shota Toda, Kenta Asawa, Artin Fattah, Naoko Nakamura, Kristina N Ekdah, Bo Nilsson, Yuji Teramura	4. 巻 10
2. 論文標題 Optimization of Islet Microencapsulation with Thin Polymer Membranes for Long-Term Stability	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi10110755	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 Kazuhiko Ishihara, Satoru Yanokuchi, Yuji Teramura, Kyoko Fukazawa	4. 巻 -
2. 論文標題 Combination of two antithrombogenic methodologies for preventing thrombus formation on a poly(ether ether ketone) substrate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Colloid Surface B	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.colsurfb.2020.111021	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 寺村裕治、石原一彦	4. 巻 38
2. 論文標題 細胞表面の工学的改質がもたらすバイオメディカル分野における可能性	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 132, 134
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 Makoto Noiri, Kenta Asawa, Naoya Okada ¹ , Tomonobu Kodama, Yuichi Murayama, Yuuki Inoue, Kazuhiko Ishihara, Kristina N Ekdahl, Bo Nilsson, and Yuji Teramura	4. 巻 -
2. 論文標題 Modification of human MSC surface with oligopeptide-PEG-lipids for selective binding to activated endothelium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biomed Mater Res Part A	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.a.36697	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sana Asif, Kenta Asawa, Yuuki Inoue, Kazuhiko Ishihara, Bjorn Lindell, Robin Holmgren, Bo Nilsson, Anneli Ryden, Marianne Jensen-Waern, Yuji Teramura, Kristina N Ekdahl	4. 巻 -
2. 論文標題 Validation of an MPC polymer coating to reduce surface-induced cascade system activation in whole blood in in vitro and in vivo models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Macromolecular Bioscience	6. 最初と最後の頁 e1800485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mabi.201800485	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Makoto Noiri, Keiichiro Kushiro, Shodai Togo, Ken Sato, Hiroshi Y. Yoshikawa, Madoka Takai and Yuji Teramura	4. 巻 175
2. 論文標題 Influence of cell adhesive molecules attached onto PEG-lipid-modified fluid surfaces on cell adhesion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Colloid Surface B	6. 最初と最後の頁 375, 383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.colsurfb.2018.12.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Akifumi Yoshihara, Ryota Sekine, Takayuki Ueki, Yasuhito Kondo, Yoshiyuki, Sunaga, Tadashi Nakaji-Hirabayashi, Yuji Teramura and Madoka Takai	4. 巻 67
2. 論文標題 Rapid and highly efficient capture and release of cancer cells using polymeric microfibers immobilized with enzyme-cleavable peptides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 32, 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2017.11.055	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 寺村裕治	4. 巻 75
2. 論文標題 細胞接着剤の調製と応用	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 高分子論文集	6. 最初と最後の頁 103, 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1295/koron.2017-0052	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17件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 寺村 裕治
2. 発表標題 高分子バイオマテリアルによる細胞表面の改質とデザイナー細胞の創出に向けて
3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuji Teramura
2. 発表標題 Cell surface engineering with heparin-conjugated lipids for regulating blood activation in transplantation
3. 学会等名 12th ISAJ Annual Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺村 裕治
2. 発表標題 細胞表面工学を利用した血管内皮の表面改質と腎移植生着率の向上に向けて
3. 学会等名 第47回日本臓器保存生物医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuji Teramura
2. 発表標題 Cell membrane fusion by cell-cell attachment through cell surface modification with functional peptide-PEG-lipids
3. 学会等名 第8回 日本 - 中国ナノメディシン・シンポジウム (JSPS二国間交流事業) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺村裕治、渡邊彩友美、石原一彦
2. 発表標題 機能性ペプチド-PEG脂質による細胞同士の接着を利用した細胞融合の促進
3. 学会等名 第69回高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 寺村裕治, Sana Asif, Alireza Biglarnia, Kristina Nilsson-Ekdahl, Marianne Jensen-Waern, Bo Nilsson
2. 発表標題 PEG脂質による血管内皮のコーティングとブタ腎移植における虚血再灌流障害の保護効果
3. 学会等名 第22回日本異種移植研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅輪健大, ASIF Sana, 井上祐貴, 石原一彦, NILSSON Bo, 寺村裕治
2. 発表標題 MPCポリマーコーティングによる凝固系・補体系の活性化抑制
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 寺村裕治
2. 発表標題 細胞表面工学を利用した細胞・臓器移植への展開
3. 学会等名 第46回日本臓器保存生物医学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuji Teramura
2. 発表標題 Cell surface engineering for biomedical applications
3. 学会等名 The 7th China-Japan Symposium on Nanomedicine(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺村裕治
2. 発表標題 臨床で役に立つ医工学研究を目指して - 細胞移植と臓器移植を中心に -
3. 学会等名 第69回医用高分子研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuji Teramura
2. 発表標題 Cell surface engineering using amphiphilic polymers for cell manipulation
3. 学会等名 Symposium for Crossing Borders in Medical Nanoscience and Biomaterials, Karolinska Institute, Stockholm (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺村裕治
2. 発表標題 留置したステントやコイルの血管内皮化度を調べるイメージング材料を目指して
3. 学会等名 東京大学医学部附属病院 先端医療シーズ開発フォーラム2019 「アカデミアによるイノベーションの加速」 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuji Teramura
2. 発表標題 Cell surface engineering for biomedical applications
3. 学会等名 The University of Tokyo-iCONM-NANOTEC Joint Research Meeting on Precision Nanomedicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuji Teramura
2. 発表標題 Cell surface engineering for biomedical application
3. 学会等名 Seminar series in Crossing-Borders, Karolinska Institute, Stockholm (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺村裕治, Alireza Biglarnia, Marianne Jensen-Waern, Sana Asif・Kristina Nilsson-Ekdahl・Bo Nilsson
2. 発表標題 PEG 脂質による血管内皮のコーティングとブタ腎移植 における虚血再灌流障害への保護効果
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 Yuji Teramura, Sana Asif, Kristina N. Ekdahl, Elin Manell, Alireza Biglarnia, Marianne Jensen-Waern, Bo Nilsson
2. 発表標題 Protective role of PEG-phospholipid conjugate in reducing ischemic reperfusion injury in kidney transplantation
3. 学会等名 Biointerfaces International 2018 Zurich (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuji Teramura, Sana Asif, Kristina N. Ekdahl, Elisabet Gustafson, Bo Nilsson
2. 発表標題 A new cell glue for 3D cell structures: Induced cell adhesion using surface modification with cellpenetrating peptide-PEG-lipid
3. 学会等名 5th TERMIS World Congress-2018 Kyoto (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究分担者	井上 祐貴 (Inoue Yuuki) (40402789)	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・助教 (12601)	
研究分担者	深澤 今日子 (Fukazawa Kyoko) (50776672)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・上級 研究員 (84404)	
研究分担者	石原 一彦 (Ishihara Kazuhiko) (90193341)	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授 (12601)	

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			
スウェーデン	ウプサラ大学	リンネア大学	スウェーデン農業科学大学	他1機関