

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K15401

研究課題名（和文）活性酸素種分解性ポリペプチドによるオルガネラ選択的バイオ医薬品デリバリー

研究課題名（英文）Development of organellar selective biopharmaceutical delivery platforms comprising of reactive oxygen species triggered degradable polypeptides

研究代表者

河崎 陸（Kawasaki, Riku）

広島大学・先進理工系科学研究科（工）・助教

研究者番号：40836194

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：オルガネラ選択的なバイオ医薬品送達基盤の開発を目標にポリペプチドを基盤材料としたナノ材料を作製した。まず植物の葉緑体やミトコンドリアの働きによって過剰に生じる活性酸素種に応答し分解性を示す素子の開発を行なった。そこでオリゴプロリンペプチドに着目した。このオリゴプロリンペプチドは光合成によって生じる活性酸素種濃度での分解を実現した。すなわち、葉緑体選択的な送達システムとして期待できる成果を得た。また植物のゲノム編集を目指し、CRISPR/Cas9 gRNA複合体を搭載した膜透過性ペプチド提示ポリイオンコンプレックスベシクルを作製した。膜透過性ペプチドの提示によって、ゲノム編集効率を向上した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により開発したオリゴプロリンペプチドからなるナノ粒子や膜透過性ペプチドを提示したポリイオンコンプレックスベシクルはその内部に低分子から核酸、タンパク質を安定に内包できる送達基盤材料としての高いポテンシャルを示した。特にオリゴプロリンペプチドからなるナノ粒子は葉緑体の光合成に反応して内包薬剤を選択的に放出できる。また膜透過性ペプチドを提示したポリイオンコンプレックスベシクルはその内部にCRISPR/Cas9 gRNA複合体を封入し、植物カルスへと導入することでゲノム編集を実現した。これらの方法は植物の種類を選ばないオルガネラ改変技術やゲノム編集技術として学術的・社会的意義が高い。

研究成果の概要（英文）：To develop organellar selective biopharmaceuticals delivery platforms, the applicant designed and synthesized several types of nanomaterials using polypeptides including nanoaggregate and polyion complex vesicle (PICsome). First, we developed reactive oxygen species (ROS) triggered degradable nanoaggregate using oligoproline containing peptides. Here, ROS are generated by chloroplast via photosynthesis and mitochondria via oxidative phosphorylation in plants. Our system comprising of oligoproline containing peptides exhibited sensitivity against physiologically relevant level of ROS, which is generated by photosynthesis, suggesting current system is applicable as chloroplast selective release of cargo molecules. We next addressed genome editing based on RNP using cell penetrating peptides modified PICsome. Delivered RNP could induce genome editing against host genome in plant cells by enhancing the efficiencies of cytosolic delivery of RNP.

研究分野：ナノバイオサイエンス

キーワード：ポリペプチド 自己組織化 ナノ材料 刺激応答性ナノ材料 タンパク質医薬品 ゲノム編集

1. 研究開始当初の背景

植物細胞を構成するミトコンドリアや葉緑体は物質生産やエネルギー生産など、重要な役割を担っている。しかしながら、インタクトな植物細胞の物質生産能力は十分といえない。ここで、核、ミトコンドリアや葉緑体は独自の遺伝子を有するため、核酸や機能性タンパク質の導入によるオルガネラの機能改変が試みられてきた。しかしながら、これら三つのオルガネラへと選択的かつ効率的な核酸やタンパク質の送達は依然として困難である。

これらの背景のもと、オルガネラ移行性ペプチドと会合性ペプチドからなる融合ペプチドの植物種を選ばないユニバーサルなオルガネラ改変技術として開発されてきた。[1]しかしながら、送達物を結合したペプチドからの薬剤の放出制御が課題として残されている。実際に細胞質の還元環境に反応して核酸を放出する融合ペプチドは応答性を持たないペプチドよりも高い遺伝子導入効率を示した。[2]そこで植物細胞のミトコンドリアや葉緑体で活発に行われている酸化リン酸化や光合成によって生成する活性酸素種に反応して分解、放出制御が可能なナノシステムの構築により、オルガネラ選択的かつ効率的な薬剤送達、さらには送達薬剤の機能による植物細胞の機能改変が可能であると着想し、その構築を目指した。

2. 研究の目的

本研究では、オルガネラ移行性ペプチドと会合性ペプチドからなる融合ペプチドが形成するナノ会合体へ活性酸素種 (ROS) 応答性の付与による植物細胞のミトコンドリア、葉緑体への選択的かつ効率的な送達基盤技術の開発を目指し、以下に挙げる二つのペプチドベースのナノキャリアを作製した。

1. オリゴプロリンペプチドからなる活性酸素種応答性ナノ会合体の開発
2. 膜透過性ペプチド提示型ポリイオンコンプレックスベシクルの開発

3. 研究の方法

1. オリゴプロリンペプチドからなる活性酸素種応答性ナノ会合体の開発

活性酸素種分解性ユニットとして、天然アミノ酸であるプロリンに着目し、連続するプロリン残基数が異なる三種類のオリゴプロリン誘導体を液相合成法により合成した (GPG, GPPG, GPPPG: G, グリシン; P, プロリン)。合成は核磁気共鳴分光法 (NMR) により行った。ここで得られたペプチドを活性酸素種 (過酸化水素) に暴露し (0, 0.25, 1000 μ M) 所定の時刻に液体クロマトグラフィー (HPLC) を測定することで分解挙動について検討した。

近年、ポリプロリン誘導体の界面活性作用が報告されていたため[3]、オリゴプロリンのナノ粒子形成能についても検討を行った。粒子の形成については動的光散乱 (DLS) や電界放出型顕微鏡 (FE-SEM) 観察により確認した。この粒子の分解性については DLS のカウント数の変化から明らかとした。また、粒子の形成条件についてピレンを用いた疎水場形成評価から明らかとした。さらには制御放出について蛍光物質の放出実験から明らかとした。

このシステムを植物体 (シロイヌナズナ) へとインフィルトレーションし、遮光下もしくは強光下における放出共同について検討した。

2. 膜透過性ペプチド提示型ポリイオンコンプレックスベシクルの開発

ポリエチレングリコールと荷電性ペプチドのブロック共重合体が静電相互作用によって自己組織化することにより形成するポリイオンコンプレックスベシクル (PICsome) はその内部にタンパク質のような高分子化合物は保持できるが基質のような低分子は内部に保持できない性質 (選択的透過性) を示す。さらに膜を介してタンパク質を孤立することが可能であるため、ある種のシャペロン活性を示し、タンパク質の品質を高い状態で維持することが可能である。このような性質をもつ PICsome に対して、膜透過性ペプチドを提示することで植物細胞内への送達効率を高め、送達タンパク質の機能による植物の機能改変を検討した。

PICsome の基盤材料として化学酵素重合法により合成したポリリジンを用いた。このポリリジンにテトラエチレングリコールを修飾することでブロック共重合体を得た。合成は NMR により確認した。合成したカチオン性ポリマーとアニオン性ポリマーを混合させ、混合溶液中で形成した集合体の評価を DLS、FE-SEM により行った。また中空構造の確認のために Cross-section FE-SEM により評価を行なった。また膜透過ペプチドをクリックケミストリーにより提示し、その定量を HPLC により行なった。

この PICsome にモデルタンパク質として、黄色蛍光タンパク質 (Citrine) を複合化し、その複合化については蛍光相関分光 (FCS) により行なった。ここで作製した複合体をシロイヌナズナのカルスへと導入し、共焦点レーザー顕微鏡により観察した。またこのシステムのゲノム編集への応用可能性について検討するため、CRISPR/Cas9 gRNA 複合体について同様の評価を行い、ゲノム編集効率については次世代シーケンズにより行なった。

4. 研究成果

1. オリゴプロリンペプチドからなる活性酸素種応答性ナノ会合体の開発

HPLC の測定結果から、プロリン残基を一つしか持たないペプチドでは分解性を示さなかつ

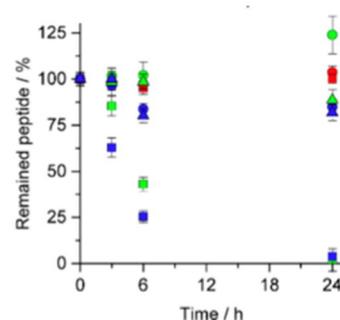
た反面、合成したオリゴプロリンペプチドは光合成により生成する 1 mM の過酸化水素で処理することで効率的な分解が確認された (図 1)。すなわち、GPPG と GPPPG は光合成応答に基づく制御放出の機能素子として期待できる成果を得た。

また DLS や FE-SEM の結果から、直径 80-100 nm 程度の球状の粒子を形成していることが明らかとなった (図 2)。また形成したナノ粒子は過酸化水素処理により分解していく様子が観察された。この結果から、GPPG、GPPPG からなるペプチドは分解性素子だけでなく、送達基盤としても応用可能であることが示唆された。

この集合体にモデル薬剤としてローダミンを封入し、その活性酸素種応答に基づく制御放出能について評価すると粒子の分解速度と大きく一致した結果を得た。すなわち、このシステムは植物へと低分子薬剤を送達し、光合成に応答することで内包薬剤を放出できるシステムとして応用可能であることを示している。この機能については、モデル植物であるシロイヌナズナの本葉中でも発現することを共焦点顕微鏡観察結果からも明らかとした。

さらには、本システムはレーザー技術と組み合わせることで局所的な制御放出を可能にすることも新たに明らかとした。

これらの結果から、本システムは植物の光合成に応答して、薬剤を放出する素子として応用可能な材料として期待できる。



赤: GPG、緑: GPPG、青: GPPPG、●: 0 mM、▲: 0.25 mM、■: 1 mM

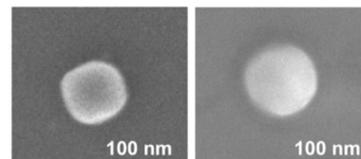


図 2 ペプチド集合体の形態、左: GPPG、右: GPPG

2. 膜透過性ペプチド提示型ポリイオンコンプレックスベシクルの開発

DLS 測定より、電荷の相反するペプチドを混合することで直径 100 nm 程度の集合体を形成していることを明らかとした。図 3 に示すように Cross-Section FE-SEM から確かに中空状の構造体であることが示された。また、銅触媒存在下で行ったクリックケミストリーによって導入された膜透過性ペプチドの割合は HPLC の結果から算出した。

モデルタンパク質として用いた黄色蛍光タンパク質 (Citrine) の複合挙動について、確認した。銀染色によって、その内部に導入した Citrine の量は混合した Citrine の 10%程度であった。また、FCS の結果から、確かに Citrine の緩和時間の増大している様子が観測され、複合化していることが示された。そこで、本システムを用いたタンパク質導入について、共焦点レーザー顕微鏡により観察した。その結果、膜透過性ペプチドの提示によって、細胞内への導入効率を向上した (図 4)。

最後に CRISPR/ Cas9 gRNA 複合体 (RNP) を用いたゲノム編集への応用可能性について検討した。複合化率、複合化挙動については銀染色、FCS により同様に求めた。細胞内導入を共焦点レーザー顕微鏡により確認したのち、ゲノム編集効率について、次世代シーケンサーにより変異を検出した。その結果、0.008 % と極めて低い効率ではあるものの、標的遺伝子に変異を導入することに成功した (図 5)。

これらの結果から、選抜条件などの最適化により、本システムは植物のゲノム編集に応用可能な機能材料として期待できる。

参考文献

[1] *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **7**, 2246. (2021). [2] *Biomacromolecules*, **19**, 1154. (2018). [3] *J. Phys. Chem. B*, **122**, 1826. (2018).

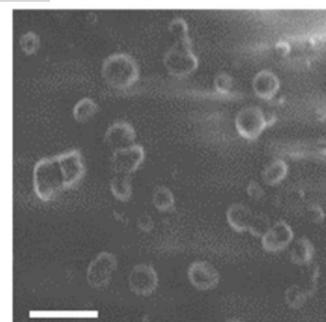


図 3 PICsome の Cross-section 像 (bar, 200 nm)

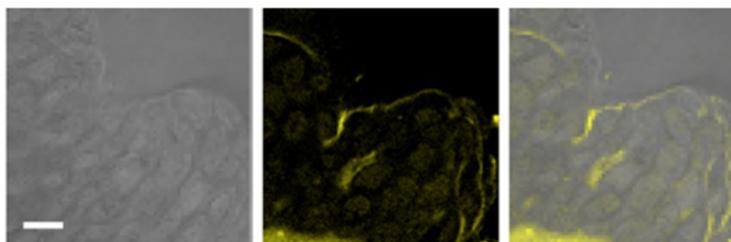


図 4 膜透過性ペプチド提示型 PICsome による Citrine デリバリー (黄: Citrine)

| Sequence | WT | Efficiency |
|------------------------------------|--------|------------------|
| TTTTGCCAGC-ATGGTCGGCGGTTCAGGCTTATG | -1 | 2/81627 (0.002%) |
| TTTTGCTGAT-----GGTCAGGCTTATG | -14/+4 | 4/81627 (0.005%) |

図 5 膜透過性ペプチド提示型 PICsome を用いた RNP デリバリーによるゲノム編集

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 7件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Hino Shodai, Sugikawa Kouta, Kawasaki Riku, Funabashi Hisakage, Kuroda Akio, Ikeda Atsushi | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 Aggregation Induced Emission and Retention of Crystal Chiral Information of Tetraphenylethylene Incorporated by Polysaccharides in Water | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 ChemPhotoChem | 6. 最初と最後の頁 577 ~ 581 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cptc.202000022 | 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 Hsu Peng-Hao, Kawasaki Riku, Yamana Keita, Isozaki Hinata, Kawamura Shogo, Ikeda Atsushi, Almutairi Adah | 4. 巻 2 |
| 2. 論文標題 Hydrogen Sulfide-Responsive Self-Assembled Nanogel | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 ACS Applied Polymer Materials | 6. 最初と最後の頁 3756 ~ 3760 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsapm.0c00759 | 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 Goto Yuya, Hino Shodai, Sugikawa Kouta, Kawasaki Riku, Ikeda Atsushi | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Water Solubilization of Phthalocyanine Derivatives via Interactions of Long Alkyl Chains and Cyclodextrins: Potential Complexes for Photodynamic Therapy | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry | 6. 最初と最後の頁 1589 ~ 1596 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202000076 | 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 Kawasaki Riku, Tsuchiya Kousuke, Kodama Yutaka, Numata Keiji | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Development of Reactive Oxygen Species-Triggered Degradable Nanoparticles Using Oligoproline-Containing Peptides | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Biomacromolecules | 6. 最初と最後の頁 4116 ~ 4122 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.0c00915 | 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 Kawasaki Riku, Antoku Daiki, Ohdake Reo, Sugikawa Kouta, Ikeda Atsushi | 4. 巻 2 |
| 2. 論文標題 Bacterial elimination via the photodynamic activity of a fullerene/light-harvesting antenna molecule assembled system integrated into liposome membranes | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Nanoscale Advances | 6. 最初と最後の頁 4395 ~ 4399 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0NA00132E | 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 Hino Shodai, Funada Rikushi, Sugikawa Kouta, Kawasaki Riku, Koumoto Kazuya, Suzuki Toshio, Nagasaki Takeshi, Ikeda Atsushi | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Mechanism toward Turn on of Polysaccharide Porphyrin Complexes for Fluorescence Probes and Photosensitizers in Photodynamic Therapy in Living Cells | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 ChemMedChem | 6. 最初と最後の頁 793 ~ 803 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.202000656 | 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 Sugikawa Kouta, Masuda Kosuke, Kozawa Kentaro, Kawasaki Riku, Ikeda Atsushi | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Fullerene porphyrin hybrid nanoparticles that generate activated oxygen by photoirradiation | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 RSC Advances | 6. 最初と最後の頁 1564 ~ 1568 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0RA09387D | 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 Kawasaki Riku, Yamana Keita, Shimada Risako, Sugikawa Kouta, Ikeda Atsushi | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 Water Solubilization and Thermal Stimuli-Triggered Release of Porphyrin Derivatives Using Thermoresponsive Polysaccharide Hydroxypropyl Cellulose for Mitochondria-Targeted Photodynamic Therapy | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 ACS Omega | 6. 最初と最後の頁 3209 ~ 3217 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.0c05647 | 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 Kawasaki Riku, Sasaki Yoshihiro, Nishimura Tomoki, Katagiri Kiyofumi, Morita Kei ichi, Sekine Yurina, Sawada Shin ichi, Mukai Sada atsu, Akiyoshi Kazunari | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Magnetically Navigated Protein Transduction In Vivo using Iron Oxide Nanogel Chaperone Hybrid | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Advanced Healthcare Materials | 6. 最初と最後の頁 2001988 ~ 2001988 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adhm.202001988 | 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 Mizuta Ryosuke, Sasaki Yoshihiro, Kawasaki Riku, Katagiri Kiyofumi, Sawada Shin-ichi, Mukai Sada-atsu, Akiyoshi Kazunari | 4. 巻 30 |
| 2. 論文標題 Magnetically Navigated Intracellular Delivery of Extracellular Vesicles Using Amphiphilic Nanogels | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry | 6. 最初と最後の頁 2150 ~ 2155 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.9b00369 | 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 Sawada Shin-ichi, Sato Yuko T., Kawasaki Riku, Yasuoka Jun-ichi, Mizuta Ryosuke, Sasaki Yoshihiro, Akiyoshi Kazunari | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Nanogel hybrid assembly for exosome intracellular delivery: effects on endocytosis and fusion by exosome surface polymer engineering | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Biomaterials Science | 6. 最初と最後の頁 619 ~ 630 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9BM01232J | 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 Hino Shodai, Satake Shuhei, Shinmori Hideyuki, Kawabata Shigeki, Koumoto Kazuya, Suzuki Toshio, Nagasaki Takeshi, Sugikawa Kouta, Kawasaki Riku, Ikeda Atsushi | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Improved Stability and Photodynamic Activity of Water Soluble 5,15 Diazaporphyrins Incorporated in (1,3 1,6)-d Glucan with On Off Switch | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Chemistry- An Asian Journal | 6. 最初と最後の頁 365 ~ 370 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201901582 | 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 Yamana Keita, Kawasaki Riku, Sanada Yu, Tabata Anri, Bando Kaori, Yoshikawa Kouhei, Azuma Hideki, Sakurai Yoshinori, Masunaga Shin-ichiro, Suzuki Minoru, Sugikawa Kouta, Nagasaki Takeshi, Ikeda Atsushi | 4. 巻 559 |
| 2. 論文標題 Tumor-targeting hyaluronic acid/fluorescent carborane complex for boron neutron capture therapy | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications | 6. 最初と最後の頁 210 ~ 216 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.04.037 | 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 Odahara Masaki, Watanabe Kenta, Kawasaki Riku, Tsuchiya Kousuke, Tateishi Ayaka, Motoda Yoko, Kigawa Takanori, Kodama Yutaka, Numata Keiji | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 Nanoscale Polyion Complex Vesicles for Delivery of Cargo Proteins and Cas9 Ribonucleoprotein Complexes to Plant Cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 ACS Applied Nano Materials | 6. 最初と最後の頁 5630 ~ 5635 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsnm.1c00695 | 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 Kawasaki Riku, Ohdake Reo, Yamana Keita, Eto Takuro, Sugikawa Kouta, Ikeda Atsushi | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Photodynamic therapy using self-assembled nanogels comprising chlorin e6-bearing pullulan | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Materials Chemistry B | 6. 最初と最後の頁 6357 ~ 6363 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1TB00377A | 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 Omokawa Riku, Kawasaki Riku, Sugikawa Kouta, Nishimura Tomoki, Nakaya Toshimi, Ikeda Atsushi | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 Preparation of Aqueous Solutions with Information on Solids (ASIS) of a Mechanochromic Luminescent Tetraphenylethylene Derivative by Complexation with Polysaccharides | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 ACS Applied Polymer Materials | 6. 最初と最後の頁 3708 ~ 3713 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsapm.1c00646 | 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 Lee Ji Ha, Tachibana Tomoyuki, Yamana Keita, Kawasaki Riku, Yabuki Akihiro | 4. 巻 37 |
| 2. 論文標題 Simple Formation of Cancer Drug-Containing Self-Assembled Hydrogels with Temperature and pH-Responsive Release | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Langmuir | 6. 最初と最後の頁 11269 ~ 11275 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.1c01700 | 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 Kawasaki Riku, Ohdake Reo, Eto Takuro, Yamana Keita, Nakaya Toshimi, Ishida Takenori, Kuroda Akio, Ikeda Atsushi | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Photo-triggered cargo release from liposome chlorin e6-bearing pullulan hybrid nanoparticles via membrane permeabilization | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 RSC Advances | 6. 最初と最後の頁 36564 ~ 36568 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1RA07807K | 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 Kawasaki Riku, Kawamura Shogo, Hino Shodai, Yamana Keita, Ikeda Atsushi | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 Water solubilization of paclitaxel using polypeptides for cancer therapy | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Materials Advances | 6. 最初と最後の頁 467 ~ 473 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1MA00800E | 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 - |

〔学会発表〕 計31件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 杉川幸太・山田大夢・河崎陸・池田篤志 |
| 2. 発表標題 超分子ナノファイバーによるリポソームゲルの機能制御 |
| 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 河崎陸・安德大輝・杉川幸太・池田篤志 |
| 2. 発表標題 フラレン 光アンテナ分子二元系の設計とそのバイオ機能 |
| 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 河崎陸・山名啓太・杉川幸太・池田篤志 |
| 2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法を指向したATP応答性疎水化多糖ナノ粒子の開発 |
| 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 山名啓太・河崎陸・杉川幸太・池田篤志 |
| 2. 発表標題 ATP応答性多糖ナノ粒子の開発とホウ素中性子捕捉療法への応用 |
| 3. 学会等名 第69回高分子学討論会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 池田篤志・安德大輝・杉川幸太・河崎陸 |
| 2. 発表標題 リボソームに内包した光捕集分子 - C60 誘導体二元系を用いる光線力学治療法への応用 |
| 3. 学会等名 第59回フラレン・ナノチューブ・グラフェン総合シンポジウムオンライン（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 増田幸将・杉川幸太・河崎陸・池田篤志 |
| 2. 発表標題 種々の有機色素を含有したフラレンナノ粒子の合成 |
| 3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 日野彰大・杉川幸太・河崎陸・舟橋久景・黒田章夫・池田篤志 |
| 2. 発表標題 多糖によって水溶化した不斉結晶の水溶液中におけるキラル情報の維持 |
| 3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 大嶽怜央・河崎陸・杉川幸太・池田篤志 |
| 2. 発表標題 光線力学療法を志向した光増感剤修飾多糖ナノ粒子の開発 |
| 3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山名啓太・河崎陸・杉川幸太・池田篤志 |
| 2. 発表標題 プルフィリン誘導体の多糖を用いた水曜かと光線力学活性への応用 |
| 3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山田大夢・杉川幸太・河崎陸・池田篤志 |
| 2. 発表標題 超分子ナノファイバーを用いたリボソーム ゲルの物性制御 |
| 3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 大野雅貴・杉川幸太・河崎陸・池田篤志 |
| 2. 発表標題 ポルフィリン誘導体を用いた脂質ベシクルの形状制御 |
| 3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 湯本剛大・佐竹秀平・日野彰大・杉川幸太・河崎陸・池田篤志 |
| 2. 発表標題 シクロデキストリンとの錯体化によるポルフィリンの安定性と光線力学活性の向上 |
| 3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 河崎陸 |
| 2. 発表標題 低侵襲ながん治療法の確立を志向したインテリジェントナノ材料の創製と機能 |
| 3. 学会等名 大阪市立大学大学院工学研究科 医工・生命工学教育研究センター 第10回セミナー（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 大嶽怜央・河崎陸・杉川幸太・池田篤志 |
| 2. 発表標題 光増感剤修飾多糖ナノ粒子の創製と光線力学療法への応用 |
| 3. 学会等名 第14回有機 電子系シンポジウム |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山名啓太・河崎陸・杉川幸太・池田篤志 |
| 2. 発表標題 蛍光性カルボランを用いたホウ素のバイオイメージングと中性子捕捉療法への応用 |
| 3. 学会等名 第14回有機 電子系シンポジウム |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 湯本剛大・佐竹秀平・日野彰大・杉川幸太・河崎陸・池田篤志 |
| 2. 発表標題 シクロデキストリンとの複合化によるポルフィリンの安定性と光線力学活性の向上 |
| 3. 学会等名 第14回有機 電子系シンポジウム |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大野雅貴・杉川幸太・河崎陸・池田篤志 |
| 2. 発表標題 ポルフィリン誘導体が形成する超分子ナノファイバーによるリボソームの形状制御 |
| 3. 学会等名 第14回有機 電子系シンポジウム |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Riku Kawasaki, Kousuke Tsuchiya, Keiji Numata |
| 2. 発表標題 Design of reactive oxygen species responsive peptide and evaluation of their capability of nanoparticle formulation |
| 3. 学会等名 高分子学会年次大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Riku Kawasaki, Kousuke Tsuchiya, Keiji Numata |
| 2. 発表標題 Development of ROS-triggered degradable nanoparticles using oligoproline peptides as biomolecule delivery platform for plant cells |
| 3. 学会等名 ACS National Meeting Fall (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 河崎 陸、土屋 康祐、沼田 圭司 |
| 2. 発表標題 植物の微小環境に応答するペプチドナノ粒子の設計とその機能評価 |
| 3. 学会等名 バイオ機能関連化学シンポジウム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 河崎 陸、土屋 康祐、沼田 圭司 |
| 2. 発表標題 活性酸素種応答性ペプチドナノ粒子の設計とバイオ機能 |
| 3. 学会等名 バイオ高分子研究会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Riku Kawasaki, Keita Yamana, Kouta Sugikawa, Atsushi Ikeda |
| 2. 発表標題 Development of tumor microenvironment responsive polysaccharide nanoparticles for boron neutron capture therapy |
| 3. 学会等名 Chemistry and Plant Biology (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 杉川 幸太・井上 裕也・河崎 陸・池田 篤志 |
| 2. 発表標題 ゲスト交換反応を利用したハイドロゲルへのフラレーンの導入 |
| 3. 学会等名 日本化学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 日野 彰大・杉川 幸太・河崎 陸・甲元 一也・鈴木 利雄・長崎 健・池田 篤志 |
| 2. 発表標題 Turn-on型光線力学治療薬および診断薬の機能を有するポルフィリン誘導体-多糖複合体の調製 |
| 3. 学会等名 日本化学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山名 啓太・杉川 幸太・河崎 陸・池田 篤志 |
| 2. 発表標題 糖からなる可溶化剤を用いたクロリン誘導体の水溶化と光線力学活性の評価 |
| 3. 学会等名 日本化学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 安徳 大輝・河崎 陸・杉川 幸太・池田 篤志 |
| 2. 発表標題 活性部位-光捕集部位二元系を用いることによる光線力学活性の向上 |
| 3. 学会等名 日本化学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 大野 雅貴・杉川 幸太・河崎 陸・池田 篤志 |
| 2. 発表標題 ポルフィリン誘導体を用いたリボソームの形状制御 |
| 3. 学会等名 日本化学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 山名啓太・河崎陸・杉川幸太・池田篤志 |
| 2. 発表標題 多糖 ポルフィリン誘導体ナノ複合体による光線力学療法 |
| 3. 学会等名 第15回バイオ関連化学シンポジウム |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 河崎陸・山名啓太・真田悠生・増永慎一郎・櫻井良憲・鈴木実・坂東香里・田畑杏里・吉川浩平・東秀紀・長崎健・杉川幸太・池田篤志 |
| 2. 発表標題 ヒアルロン酸 蛍光性カルボラン複合体によるBNCT |
| 3. 学会等名 第15回バイオ関連化学シンポジウム |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Riku Kawasaki, Kosuke Kondo, Risako Miura, Keita Yamana, Hinata Isozaki, Shogo Kawamura, Tomoki Nisihimura, Naoki Tarutani, Kiyofumi Katagiri, Shin-ichi Sawada, Yoshihiro Sasaki, Kazunari Akiyoshi, Atsushi Ikeda |
| 2. 発表標題 Fullerene nanocrystal-gold nanoparticle hybrid for theranostic agent based on photothermal therapy and photoacoustic imaging |
| 3. 学会等名 Kyoto University / ERATO International Symposium Chemistry and Plant Biology (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Keita Yamana, Riku Kawasaki, Yu Sanada, Anri Tabata, Kaori Bando, Kouhei Yoshikawa, Hideki Azuma, Yoshinori Sakurai, Shin-ichiro Masunaga, Minoru Suzuki, Takeshi Nagasaki, Atsushi Ikeda |
| 2. 発表標題 The complex of pyrene-substituted carborane with hyaluronic acid for tumor-targeted boron neutron capture therapy |
| 3. 学会等名 Kyoto University / ERATO International Symposium Chemistry and Plant Biology (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

| | | |
|--|----------------------|---------------|
| 産業財産権の名称 難水溶性物質の可溶化方法および難水溶性物質の可溶化組成物 | 発明者 池田篤志・河崎陸・日野彰大 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-067318 | 出願年 2021年 | 国内・外国の別 国内 |

| | | |
|-------------------------------------|----------------------|---------------|
| 産業財産権の名称 粒子を形成することが可能なペプチドを含む組成物 | 発明者 沼田圭司、土屋康祐、河崎陸 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、P19-0353 | 出願年 2019年 | 国内・外国の別 国内 |

〔取得〕 計1件

| | | |
|------------------------------------|--------------------------------|---------------|
| 産業財産権の名称 細胞膜透過性ベシクル | 発明者 沼田圭司・土屋康佑・藤田聖矢・河崎陸・渡邊健太 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/32306 | 取得年 2020年 | 国内・外国の別 国内 |

〔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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|