

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：82108

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K21229

研究課題名(和文)イオン液体の界面を利用した幹細胞分化誘導

研究課題名(英文)Stem cell differentiation at ionic liquid interface

研究代表者

上木 岳士(UEKI, Takeshi)

国立研究開発法人物質・材料研究機構・機能性材料研究拠点・主任研究員

研究者番号：00557415

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：細胞毒性を示さない、疎水性のアルキルホスホニウム系イオン液体(APIILs)と水が形成する液|液界面における細胞培養系を確立した。液体界面における細胞培養は古くからフッ素系液体、PDMS等を用いた系が検討されてきた。しかしこうした液体基材は化学構造の選択肢に乏しく、細胞の接着を支持するタンパクナノレイヤー(PNL)の力学特性と液体基材の物性相関や細胞動態との関係が不明瞭だった。本研究では様々な構造設計可能性を持つAPIILsをサブフェーズとして用い、PNL特性と液体物性との相関を明確にした。さらに水と混ざらないが極性が高いILsの特性を活かし高分子と複合化した細胞足場イオンゲル材料を提案した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界最速で高齢化が進む我が国で幹細胞を用いる再生医療技術の確立は不可欠である。(イオン)液体が有する可変形性を活かすことで液体を分散させたエマルジョン培養系が実現できれば、プラスチックディッシュを用いた従来の二次元培養系と比べて有用な幹細胞資源の培養効率を圧倒的に引き上げられる。特に蒸気圧を持たないイオン液体は使用後に水洗、真空乾燥、乾熱滅菌も可能でリユース可能な環境に優しい液体足場としての利用可能性も広がる。基礎学術の面でも液|液界面へのタンパク質の吸着現象は食品・化粧品・農産物等の加工や生産、保存に係わる重要な現象であり今後、大きな展開が見込まれる。

研究成果の概要(英文)：We have established a cell culture system at the liquid|liquid interface formed by water and hydrophobic alkylphosphonium-based ionic liquids (APIILs) that does not exhibit cytotoxicity. Cell culture at the liquid|liquid interface has long been studied using fluorinated liquids and PDMS. However, due to the poor designability of chemical structures of the liquids, the relationship between the mechanical properties of protein nanolayers (PNLs), which support cell adhesion, and the physical properties of the liquid substrates has been unclear. In this study, APIILs, which have various structural design possibilities, were used as a subphase to clarify the correlation between PNL properties and liquid properties. Furthermore, we proposed a cell scaffold ion-gel combined APIILs with polymers by taking advantage of the high polarity of ILs.

研究分野：高分子材料

キーワード：イオン液体 幹細胞 メカノバイオロジー 界面 液液相分離 高分子ゲル

1. 研究開始当初の背景

近年、細胞周辺の力学環境が生命現象を決定づける事実が明らかになり、究極のソフト環境とも言える液体界面における細胞培養、観察および分化誘導が注目を集めている。特にある種のフッ素系液体やガラス転移温度の低い未架橋高分子(例えばポリジメチルシロキサン(PDMS)など)は疎水性で、細胞毒性を示さず、水より比重が高いことから培地(細胞の生存に必須な栄養素を溶かした水溶液)と形成する液 | 液界面を細胞培養場として利用できる。液体界面における細胞培養は一見するとエキゾチックに思えるが、その歴史は古く 1964 年には FC-43 や FC-75 等のフッ素系液体界面における細胞接着が Rosenberg により報告されている。(Rosenberg, M. D. *Cellular control mechanisms and cancer*; Emmelot, P., Mohbock, O., Eds.; Elsevier: Amsterdam, Netherlands, 1964; pp 146-164.)1980 年代に入ると Keese や Giaever らによる精力的な検討により、疎水性液体界面における細胞接着の様相が明らかになってきた。つまり細胞は、あたかも水面のアメンボのように、液体の界面張力を利用して直接接着しているわけではなく、疎水性液体界面に形成される培地由来の固体タンパクナノレイヤー(PNL)の力学的頑強性を利用して接着しているというものである。(Giaever, I., Keese C. R. *PNAS*, 1983, 80, 219., Giaever, I., Keese C. R. *PNAS*, 1983, 80, 5622.)最近では、液体界面に偶発的に形成される PNL がしばしば細胞の発生する応力に耐えきれず破断してしまうという問題を回避すべく、PNL 自身の力学特性を向上させる手法の提案や、(Kong, D. *et al.*, *Nano Lett.*, 2018, 18, 1946., Kong, D. *et al.*, *ACS Nano*, 2018, 12, 9206.)細胞が発生する牽引力を、PNL に印加される一種の外部刺激と見なし、PNL の適応効果として発生するユニークな膜特性を利用した分化誘導法の開発、(Jia, X. *et al.*, *Adv. Mater.*, 2020, 32, e1905942., Jia, X. *et al.*, *Nat. Commun.*, 2022, 13, 3110.)さらには液体の可変形性を利用したエマルジョン培養法の提案など(Peng, L., *Mater. Today Bio*, 2021, 12, 100159.)疎水性液体界面の細胞培養にまつわる多種多様な報告が注目を集めている。一方、液体基材として用いる物質群は上述したようにフッ素系液体や PDMS であり化学構造の選択肢に乏しい。細胞の接着伸展を支持する PNL と、下相に用いる疎水性液体基材の物性相関、あるいは液体界面に接着した細胞が、液体基材のどの界面特性 / バルク特性を感じ取っているのか、その分子論は全く理解されていない。また、一部のフッ素系界面活性剤を除くと、サブフェーズに用いられる疎水性液体の溶解性も乏しく、物質科学、材料科学的な展開も限定的であった。

2. 研究の目的

研究開始当時、申請者らは、水と混ざり合わない疎水性アルキルホスフォニウム系イオン液体 (APILs) が hMSCs (ヒト間葉系幹細胞) をはじめ HeLa (ヒト子宮頸癌細胞)、A549 (ヒト肺基底上皮腺癌細胞)、MDCK (イヌ尿管上皮細胞) 等の様々なほ乳類細胞に毒性を示さない事を見出していた。本研究では APILs の界面を用いた細胞培養を行うことを目的とした。(AP)ILs は有機物からなるカチオンとアニオンの化学構造設計、組み合わせ次第で疎水性液体を合成できる。この特徴(デザイナーズ溶媒性)に注目し、疎水性液体基材として用いる APILs の構造変化がもたらす液体の物理パラメータを精査する。同時に APILs 界面における hMSCs の培養を試み、その動態と液体物性の関係を整理しようと考えた。また、高い極性を持ちながらも水と混ざり合わない、希少な液体二相分離系を与える APILs 界面で形成される PNL を各種界面測定で評価し、既報のフッ素系液体や PDMS の結果と比較することで、その細胞培養系の可能性と特徴を浮き彫りにしようと考えた。(Fig.1(a))

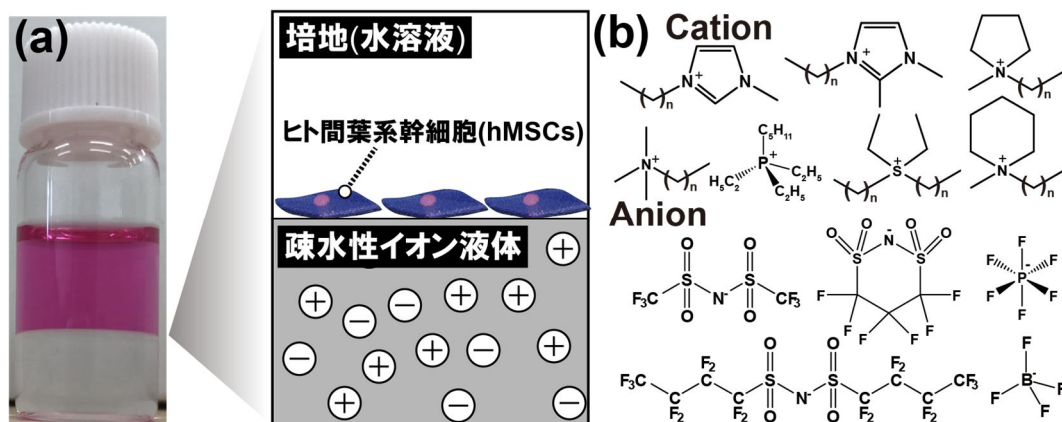


Fig. 1 (a) 疎水性イオン液体界面におけるヒト間葉系幹細胞(hMSCs)培養のイメージ図(b)細胞毒性スクリーニングで用いたイオン液体を構成するカチオンおよびアニオンの構造。

3. 研究の方法

各種、疎水性 APILs を合成し、その界面における細胞培養を試みる。APILs の化学構造を系統的に変化させたときの液体物性を評価、細胞動態を比較する。APILs 界面において PNL を形成させ、界面張力、AFM、ATR-IR、蛍光標識したタンパク質の液体界面における集積および蛍光強度観測等の手法を総動員し、APILs 界面において形成される PNL の特性の詳細を評価、従来の分子性液体液体界面における結果と比較する。

4. 研究成果

予備検討において低い細胞毒性を示した IL 群の、液体基材としての適用範囲を広げるべく様々な構造の APILs 系統的に合成した。疎水性を与えるアニオン骨格としてはヘキサフルオロホスフェート([PF6])、ビス(トリフルオロメタンスルフォニル)イミド([TFSI])、*N,N*-ヘキサフルオロプロパン-1,3-ジスルフォニルイミド([cTFSI])、ビス(ペンタフルオロエタンスルフォニル)イミド([BETI])、ビス(ノナフルオロブタンスルフォニル)イミド([NFSI])から選択した。カチオン構造としてはトリエチルペンチルホスフォニウム([P2,2,2,5])、トリエチルメトキシメチルホスフォニウム([P2,2,2,(C1O)])、トリエチルメトキシエチル([P2,2,2,(C2O)])、トリエチルオクチルホスフォニウム([P2,2,2,8])、トリエチルドデシルホスフォニウム([P2,2,2,12])、トリブチルメチル([P4,4,4,1])、トリヘキシルテトラデシルホスフォニウム([P6,6,6,14])、テトラオクチルホスフォニウム([P8,8,8,8])等から選択した。(Fig.1(b))カチオンとアニオンの各種組み合わせにおいて、ほ乳類細胞培養温度である 37 °C において液体状態を保ったもの、すなわち融点が 37 °C を下回ったものを細胞毒性試験の候補として用いた。細胞毒性試験は「ISO10993-5 医療機器の生物学的評価 第 5 部：インビトロ細胞毒性試験」に準拠した方法に則って行った。具体的にはガラス基板上、セミコンフル状態にある各種細胞に、規定の体積の APILs を共存させ、任意の時間、培養後、市販の Live/Dead アッセイキットによって生死判定を行った。この細胞毒性試験では IL 相から水相(培地相)にわずかに分配された APILs が細胞に毒性を発揮する。つまりここで得られる細胞毒性は原理的に APILs 固有の細胞毒性と水(培地)への分配係数の積で表現されることになるため、APILs の水に対する溶解性も評価した。細胞毒性試験の結果、[P2,2,2,5][TFSI]、[P4,4,4,1][TFSI]、[P6,6,6,14][TFSI]、[P6,6,6,14][cTFSI]、[P8,8,8,8][TFSI]、[P8,8,8,8][cTFSI]は細胞と 24 時間共存させても生存を脅かすことなく、IL 無添加の培養条件に匹敵する高い細胞生存率を示した。意外なことにアニオン構造の疎水性が高く、水への分配係数が極めて低かった[BETI]や[NFSI]などの IL

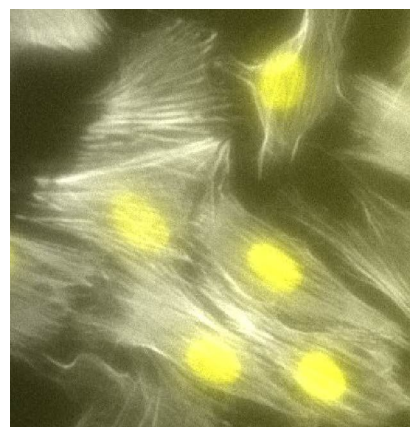


Fig. 2 [P6,6,6,14][TFSI]界面に接着、伸展する hMSCs の核及びアクチンの蛍光染色画像。

細胞毒性試験の候補として用いた。細胞毒性試験は「ISO10993-5 医療機器の生物学的評価 第 5 部：インビトロ細胞毒性試験」に準拠した方法に則って行った。具体的にはガラス基板上、セミコンフル状態にある各種細胞に、規定の体積の APILs を共存させ、任意の時間、培養後、市販の Live/Dead アッセイキットによって生死判定を行った。この細胞毒性試験では IL 相から水相(培地相)にわずかに分配された APILs が細胞に毒性を発揮する。つまりここで得られる細胞毒性は原理的に APILs 固有の細胞毒性と水(培地)への分配係数の積で表現されることになるため、APILs の水に対する溶解性も評価した。細胞毒性試験の結果、[P2,2,2,5][TFSI]、[P4,4,4,1][TFSI]、[P6,6,6,14][TFSI]、[P6,6,6,14][cTFSI]、[P8,8,8,8][TFSI]、[P8,8,8,8][cTFSI]は細胞と 24 時間共存させても生存を脅かすことなく、IL 無添加の培養条件に匹敵する高い細胞生存率を示した。意外なことにアニオン構造の疎水性が高く、水への分配係数が極めて低かった[BETI]や[NFSI]などの IL

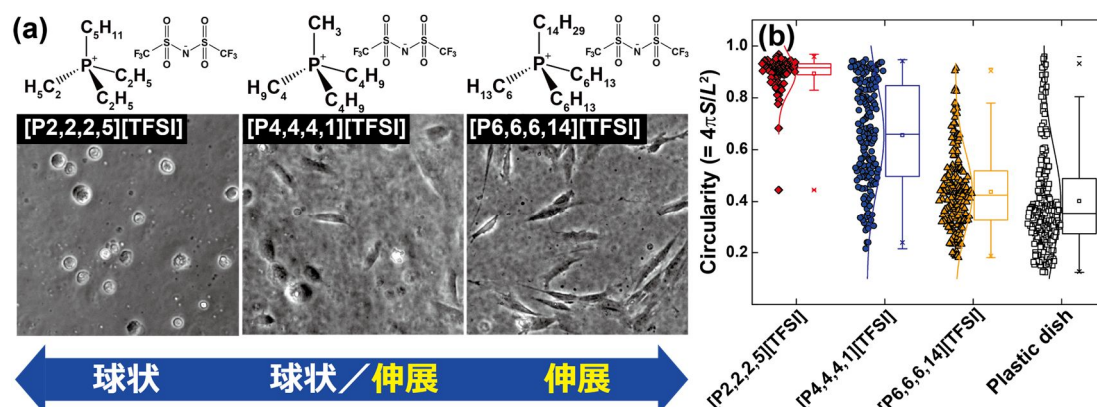


Fig. 3 (a) 三種類の細胞無毒性イオン液体を溶媒と P(メタクリル酸 n-ブチル)を複合化させたイオンゲル界面における hMSCs の概観。(b) 各種イオンゲルおよびポリスチレンディッシュ界面における hMSCs の真円度

は、[TFSI]や[cTFSI]をアニオンに有する IL と比べて細胞生存率が低かった(毒性が高かった)。
[BETI]や[NFSI]系の APILs は水に分配されにくい一方で、IL 固有の細胞毒性が高く、結果として高い細胞毒性を示したと考えられた。またアニオン構造を[TFSI]に固定し、カチオンに付加している 1 本のアルキル鎖長を伸長した場合、すなわち[P2,2,2,5]、[P2,2,2,8]、[P2,2,2,12]と変化させた場合、細胞生存率は単調に低下していった。これは既報のイミダゾリウム系カチオンの 3 位のアルキル鎖を伸長させた際、細胞生存率が単調減少していく傾向(例えば、*J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 10444.)と定性的に一致している。アルキル鎖長が伸長したことでカチオン自身が疎水的に

なり、細胞膜外層にあるリン脂質と疎水性相互作用することで構造を破壊し、細胞機能が失活したものと考えられる。一方、ヘキサソとモル比で 90%程度まで相溶することが知られている(*J. Chem. Phys.*, **2015**, *142*, 121101.)[P6,6,6,14][TFSI]の細胞毒性が低い(細胞膜を侵さないと予想される)ことは興味深く、本系の低毒性メカニズムの解明は今後の課題である。以降の実験は、24 時間後の細胞生存率が 100%を示した[P2,2,2,5][TFSI]、[P4,4,4,1][TFSI]、[P6,6,6,14][TFSI]の三種類の APILs に絞って検討を進めた。

[P2,2,2,5][TFSI]、[P4,4,4,1][TFSI]、[P6,6,6,14][TFSI]の界面に hMSCs を播種したところいずれの IL 界面においても細胞接着が確認された。[P2,2,2,5][TFSI]の界面では細胞伸展はほとんど見られず、球状のモルフォロジーを呈したが、[P6,6,6,14][TFSI]の界面では著しい細胞伸展が観測された。(Fig.2)[P6,6,6,14][TFSI]界面における細胞面積および真円度から判断すると、その細胞伸展度はガラス基板上におけるそれに匹敵するものであった。また[P4,4,4,1][TFSI]界面でも細胞伸展は観測されたが、一部の細胞は球状で、伸展状態の細胞と両者が共存していた。一般的に接着細胞の伸展度は界面の硬さに依存する。この結果は hMSCs が[P6,6,6,14][TFSI]の界面をガラス界面と同程度の硬さと認識していることを意味する。液体構造に依存した細胞伸展度の変化は、焦点接着部位に集合する細胞内タンパク質の一種であるピンキュリンの蛍光染色の結果からも支持された。すなわち[P6,6,6,14][TFSI]は hMSCs 基底膜においてピンキュリンの集合が認められ、かつアクチンとの共局在化が確認された。また細胞が力学的に硬い界面を認識すると核に局在化する転写(補)因子の YAP(Yes Associated Protein)/TAZ の蛍光染色画像からも hMSCs が[P6,6,6,14][TFSI]を硬い界面と認識している結果が得られた。

これら結果から培地に存在するタンパク質は APILs 構造に依存して、それぞれの液体界面で明確に異なる力学物性を持った PNL を形成していると考えられた。そこで各 APILs 界面で形成されている PNL のキャラクタリゼーションを行った。AFM のナノインデンテーション測定から[P2,2,2,5][TFSI]、[P4,4,4,1][TFSI]、[P6,6,6,14][TFSI]のヘルツ弾性率はそれぞれ 15-45 kPa と APILs 構造に応じて変化した。弾性率の序列は上述の APILs 界面における細胞伸展度の結果と矛盾しなかった。次に各 APILs 界面に形成される PNL の厚みを評価した。具体的には 1 mg/mL の BSA を溶解した PBS(pH=7.4)溶液と各 APILs を接触させ、形成した PNL に対して AFM のカンチレバーの触圧を上昇させ、PNL を液体界面から剥離させた。そして平坦な液体界面と集積した BSA との最表面との差を PNL の厚みとした。その結果[P2,2,2,5][TFSI]、[P4,4,4,1][TFSI]、[P6,6,6,14][TFSI]の PNL 厚みはそれぞれ 1.5-4 nm であった。定性的に[P2,2,2,5][TFSI]は厚くて柔らかく、[P6,6,6,14][TFSI]は薄くて硬く、[P4,4,4,1][TFSI]ではその中程度の性質を与えることがわかった。また IL の極性の尺度として頻りに用いられる $E_T(30)$ を調べたところ[P2,2,2,5][TFSI]、[P4,4,4,1][TFSI]、[P6,6,6,14][TFSI]ではそれぞれ 47.3 kcal mol⁻¹、46.5 kcal mol⁻¹、46.0 kcal mol⁻¹ となった。液 | 液界面における PNL の厚みや硬さは、サブフェーズに用いる液体の極性が支配するタンパク質の変性吸着プロセスで決まる。端的には高極性液体の界面だと柔らかく厚い膜が形成され、低極性液体界面では硬く薄い膜が形成される。(*J. Colloid & Interface Sci.* **2021**, *584*, 411., *Soft Matter* **2021**, *17*, 1692.) APILs 界面においてもこの傾向は維持されることがわかった。なお、液体界面の細胞培養に用いられるフッ素系液体の典型例としてパーフルオロオクタン(PFO)を用いた検討ではヘルツ弾性率が 96 kPa、膜厚は 1 nm 程度であり、APILs 系より薄く硬い PNL が形成されることがわかった。

APILs におけるカチオン構造の僅かな変化に応じて PNL の硬さや膜厚が大きく変化する事実に注目し、高速 AFM 測定により PNL の形成過程を調査した。興味深いことに[P6,6,6,14][TFSI]界面では BSA はブラウン運動が抑制され、比較的短いタイムスケールで PNL が集積、形成されるのに対し、[P4,4,4,1][TFSI]では液体の界面では BSA は頻りに熱運動を繰り返す、緩やかな熱緩和プロセスで PNL が形成される様子が観測された。APILs 界面における BSA の拡散係数を画像解析から計算すると、[P4,4,4,1][TFSI]では 10⁻¹¹ cm² s⁻¹ オーダー、[P6,6,6,14][TFSI]では 10⁻¹² cm² s⁻¹ オーダーであった。すなわちカチオン構造が変化すると界面における拡散係数が一桁変化している。APILs 界面

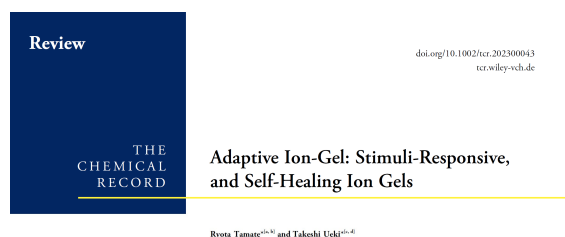


Fig. 4 イオン液体およびイオンゲルの外部刺激に対する適応性と材料科学的重要性をまとめたレビュー論文の表紙。(*Chem. Rec.*, **2023** in press. DOI: 10.1002/tcr.202300043)

におけるカチオンの配向を考えたとき、[P4,4,4,1][TFSI]ではカチオン構造上において、より親水的なメチル基が培地(水溶液)相に向き、比較的親水的な液体界面が形成されると予想される。一方、[P6,6,6,14][TFSI]ではアルキルホスフォニウムのカチオン中心を囲むアルキル鎖はいずれも長い。その対水界面において[P4,4,4,1][TFSI]に比べて疎水的な界面環境になっていると予想される。BSAのような外側が親水的、内側が疎水的な球状タンパク質が、それぞれの界面に接近、吸着したとき、メチル基が露出した、より親水的な[P4,4,4,1]界面ではBSAはNative構造をある程度維持したまま吸着変性が起きると考えられる。一方、[P6,6,6,14]界面ではアルキルリッチな疎水性界面を形成しているためBSAは界面で直ちに変性を受け、疎水性内部が露出する。露出したBSA内部の疎水性アミノ酸部位は[P6,6,6,14][TFSI]界面と相互作用し、摩擦力を発生する。こうして生じた摩擦力がBSAタンパク粒子の界面拡散に対する抵抗成分として働きAPILs構造に依存した拡散速度の変化として表れたと考えられる。また、この吸着初期におけるタンパク質の集積メカニズムの違いこそがPNLの硬さと厚さを決定していると考えられる。

さらに我々はILが疎水性であるが極性が高い、というAPILsの特異的な性質を活かして高分子化合物との複合化(イオンゲル化)を試みた。すなわちPNL界面のメカニクス設計と全く異なる、液体バルクの改質による細胞動態の制御を試みた。細胞培養に用いるイオンゲルの設計に先立ち、APILsに対する各種汎用ビニルポリマーの溶解性試験を行った。総じて種々のメタ(ア)クリル酸エステル類、アクリルアミド類、ポリエーテル類がこれらAPILsに相溶した。ポリスチレン類はいずれも相分離した。結論としてポリ(メタクリル酸 *n*-ブチル)モノマーがこれら3種類のAPILsとよく相溶し、適切な重合、架橋条件で細胞培養に適した自己支持性を有する透明なゲル薄膜を与えた。特に、伸展が認められなかった[P2,2,2,5][TFSI]を溶媒として用いた場合でもイオンゲル化により接着伸展が見られたことは興味深い。液体界面ではなくバルクの力学特性を制御することで細胞伸展を改善した初めての実験例といえる。(Fig.3)以上のIL界面における細胞培養に関する研究は現在、査読付き論文に投稿中である。

APILs界面における細胞培養ないしは高分子との複合化によるイオンゲル化および界面の修飾方法を検討していく中で様々な発見に接し、論文公表した。例えばIL中においてビニルモノマーの反応速度が著しく加速し、超高分子量化する現象を見出し、これを利用した高靱性イオンゲルの合成と特徴を報告した。(Sci. Adv. 2022, 8, eadd0226.)さらにIL構造に応じた力学物性変化の系統研究や、(Soft Matter 2022, 18, 8582.)光刺激に応じて力学物性を可逆変化させるアゾベンゼン含有ハイドロゲルの合成と、MCF-7細胞の上皮間葉転換に及ぼす力学応答性に関しても研究を進め、論文化に至った。(Acta Biomaterialia 2021, 132, 103., Macromolecular Rapid Commun., 2023 in press. DOI: 10.1002/marc.202300118.)また、最終年度にはイオン液体およびイオンゲルの外部刺激や力学環境に対する適応性やその材料科学的な重要性をまとめた総合論文(Chem. Rec., 2023 in press. DOI: 10.1002/tcr.202300043)を提出した。(Fig.4)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Toshiki Yoshizawa, Michika Onoda, Takeshi Ueki*, Ryota Tamate, Aya Akimoto Mizutani, Ryo Yoshida*	4. 巻 59
2. 論文標題 Fabrication of Self Oscillating Micelles with a Built In Oxidizing Agent	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 3871-3875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201913264	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 Mizuki Tenjimbayashi*, Gen Hayase, Takashi Hiroi, Takeshi Ueki	4. 巻 9
2. 論文標題 Single-step wet-process formation of dual-layer superslippery coating with transparency and robust omniphobicity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Adv. Mater. Interf.	6. 最初と最後の頁 2200497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/admi.202200497	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 Toshiki Yoshizawa, Michika Onoda, Takeshi Ueki*, Ryota Tamate, Aya Mizutani Akimoto, Ryo Yoshida*	4. 巻 34
2. 論文標題 Self-oscillating triblock terpolymers exhibiting an autonomous sol/gel oscillation with a built-in oxidizing agent	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chem. Mater.	6. 最初と最後の頁 6460-6467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemmater.2c01161.	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 Takeshi Morita*, Hitomi Okada, Taisei Yamada, Ryo Hidaka, Takeshi Ueki, Kazuyuki Niitsuma, Yuzo Kitazawa, Masayoshi Watanabe, Keiko Nishikawa, Kenjiro Higashi*	4. 巻 24
2. 論文標題 Low mobility of the random coil of poly(benzyl methacrylate) dissolved in 1-ethyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethanesulfonyl)amide studied by small angle X-ray scattering and 1H high-resolution magic-angle spinning NMR	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Phys. Chem. Chem. Phys.	6. 最初と最後の頁 26575-26582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2cp02207a	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 Yuji Kamiyama, Ryota Tamate*, Takashi Hiroi, Sadaki Samitsu, Kenta Fujii, Takeshi Ueki*	4. 巻 8
2. 論文標題 Highly stretchable and self-healable polymer gels from physical entanglements of ultrahigh molecular weight polymers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci. Adv.	6. 最初と最後の頁 eadd0226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.add0226.	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 Yuji Kamiyama, Ryota Tamate*, Kenta Fujii, Takeshi Ueki*	4. 巻 18
2. 論文標題 Controlling mechanical properties of ultrahigh molecular weight ion gels by chemical structure of ionic liquids and monomers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Soft Matter	6. 最初と最後の頁 8582-8590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2SM00853J	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 Ryota Tamate*, Takeshi Ueki*	4. 巻 in press
2. 論文標題 Adaptive ion-gels: Stimuli-responsive, and self-healing ion gels	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chem. Rec.	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/tcr.202300043	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 Kenta Homma, Alice C. Chang, Shota Yamamoto, Takeshi Ueki*, Jun Nakanishi*	4. 巻 in press
2. 論文標題 Polarity does not matter: Molecular weight reverses the photoisomerization-induced phase separation of an azobenzene-bearing polymer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Macromolecular Rapid Communications	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/marc.202300118.	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 Kenta Homma, Alice C. Chang, Shota Yamamoto, Ryota Tamate, Takeshi Ueki*, Jun Nakanishi*	4. 巻 132
2. 論文標題 Design of azobenzene-bearing hydrogel with photoswitchable mechanics driven by photo-induced phase transition for in vitro disease modeling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 103-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2021.03028	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 Kofu Maiko*, Watanuki Ryuta, Sakakibara Toshiro, Ohira-Kawamura Seiko, Nakajima Kenji, Matsuura Masato, Ueki Takeshi, Akutsu Kazuhiro, Yamamuro Osamu	4. 巻 11
2. 論文標題 Spin glass behavior and magnetic boson peak in a structural glass of a magnetic ionic liquid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12098
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-91619-z	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26件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 逢坂悠奈、本間健太、山本翔太、上木岳士、上村真生、中西淳
2. 発表標題 可視光による弾性制御が可能な動的足場材料の開発
3. 学会等名 第33回高分子ゲル研究討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上山祐史、玉手亮多、藤井健太、上木岳士
2. 発表標題 超高分子量ポリマーの絡み合い架橋に基づく高強度・自己修復イオンゲル
3. 学会等名 第33回高分子ゲル研究討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野貴裕、榎本孝文、小野田実真、上木岳士、玉手亮多、秋元文、吉田亮
2. 発表標題 RAFT重合誘起自己組織化(RAFT-PISA)によるプロトン供給部位を内包した新規コアシェル型自励振動高分子の作製
3. 学会等名 第33回高分子ゲル研究討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 植田まい、上山祐史、上木岳士、渡辺啓介、勝本之晶
2. 発表標題 Poly(2-isopropyl-2-oxazoline)のイオン液体中におけるLCST相分離とその溶液物性
3. 学会等名 第59回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kenta Homma, Ching-Hsuan Chang, Ryota Tamate, Shota Yamamoto, Takeshi Ueki, Jun Nakanishi
2. 発表標題 Design of photo-reversible hydrogel for investigating cellular responses to dynamic mechanics of the microenvironment
3. 学会等名 The 5th international union of materials research societies international conference of young researchers on advanced materials (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 逢坂悠奈、本間健太、山本翔太、上木岳士、中西淳
2. 発表標題 可視光照射による双方向の弾性制御が可能なメトキシアゾベンゼン含有ハイドロゲル細胞足場の開発
3. 学会等名 第10回Chem-Bio joint seminar
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuna Osaka, Kenta Homma, Shota Yamamoto, Takeshi Ueki, Masao Kamimura, Jun Nakanishi
2. 発表標題 Development of visible light-responsive dynamic scaffold materials
3. 学会等名 13th international Gel Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryota Tamate, Yuji Kamiyama, Takashi Hiroi, Sadaki Samitsu, Kenta Fujii, Takeshi Ueki
2. 発表標題 Highly stretchable and self-healable polymer gels from physical entanglements of ultrahigh molecular weight polymers
3. 学会等名 13th international Gel Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mai Ueda, Yuji Kamiyama, Takeshi Ueki, Keisuke Watanabe, Yukiteru Katsumoto
2. 発表標題 Solution property on the LCST-type phase transition of poly(2-isopropyl-2-oxazoline) in ionic liquids
3. 学会等名 13th international Gel Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 逢坂悠奈、本間健太、山本翔太、玉手亮多、猿渡彩、王洪欣、上木岳士、上村真生、中西淳
2. 発表標題 可視光照射による弾性制御が可能なメトキシアゾベンゼン含有ハイドロゲル細胞足場の開発
3. 学会等名 第71回高分子討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上山祐史、玉手亮多、藤井健太、上木岳士
2. 発表標題 超高分子量ポリマーの絡み合いからなる物理架橋イオンゲルの力学特性及び自己修復特性
3. 学会等名 第71回高分子討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 植田まい、上山祐史、上木岳士、渡辺啓介、勝本之晶
2. 発表標題 Poly(2-isopropyl-2-oxazoline)およびpoly(N-isopropylacrylamide)/イオン液体系の相挙動
3. 学会等名 第12回イオン液体討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上木岳士、上山祐史、玉手亮多、藤井健太
2. 発表標題 イオン液体およびポリマーの化学構造による超高分子量イオンゲルの力学・自己修復特性制御
3. 学会等名 第12回イオン液体討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上木岳士、上山祐史、玉手亮多、藤井健太
2. 発表標題 イオン液体中における超高分子量ポリマー形成：高強度・自己修復ゲル電解質への応用
3. 学会等名 第12回イオン液体討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuji Kamiyama, Ryota Tamate, Kenta Fujii, Takeshi Ueki
2. 発表標題 Mechanical and self-healing properties of ion gels based on ultra-high molecular weight polymers
3. 学会等名 13th international Gel Symposium 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上木岳士
2. 発表標題 疎水性イオン液体の界面を用いた細胞培養
3. 学会等名 イオン液体先端課題研究会 -イオン液体学の構築を目指して Vol. 2 バイオ材料・ライフサイエンス応用への道(招待講演)(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上山祐史、玉手亮多、上木岳士
2. 発表標題 超高分子量ポリマーからなる高機能イオンゲル
3. 学会等名 第70回高分子年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上山祐史、玉手亮多、上木岳士
2. 発表標題 超高分子量ポリマーの物理的絡み合いに基づく高強度・自己修復イオンゲルの開発とその力学制御
3. 学会等名 第70回高分子討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上木岳士
2. 発表標題 イオン液体のデザイン性を基盤としたアクティブソフトマターに関する研究
3. 学会等名 溶融塩委員会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上山祐史、玉手亮多、藤井健太、上木岳士
2. 発表標題 イオン液体と超高分子量ポリマーからなる高強度・自己修復ゲルの開発
3. 学会等名 第11回イオン液体討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 逢坂悠奈、本間健太、山本翔太、上木岳士、上村真生、中西淳
2. 発表標題 可視光による弾性制御が可能な動的足場材料の開発
3. 学会等名 第33回高分子ゲル研究討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野貴裕、榎本孝文、小野田実真、上木岳士、玉手亮多、秋元文、吉田亮
2. 発表標題 RAFT重合誘起自己組織化(RAFT-PISA)によるプロトン供給部位を内包した新規コアシェル型自励振動高分子の作製
3. 学会等名 第33回高分子ゲル研究討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上山祐史、玉手亮多、藤井健太、上木岳士
2. 発表標題 超高分子量ポリマーの絡み合い架橋に基づく高強度・自己修復イオンゲル
3. 学会等名 第33回高分子ゲル研究討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野貴裕、榎本孝文、小野田実真、上木岳士、玉手亮多、秋元文、吉田亮
2. 発表標題 プロトン供給部位を内包したコアシェル型自励振動高分子の振動挙動
3. 学会等名 第71回高分子年次大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 植田まい、上山祐史、上木岳士、渡辺啓介、勝本之晶
2. 発表標題 イオン液体中のPoly(2-isopropyl-2-oxazoline)のLCST型相分離における溶液物性
3. 学会等名 第71回高分子年次大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 本間健太、チャン チン シュエン、玉手亮多、山本翔太、上木岳士、中西淳
2. 発表標題 Design of photo-reversible hydrogel for investigating cellular responses to dynamic mechanics of the microenvironment
3. 学会等名 MRS-J (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Ryota Tamate, Takeshi Ueki	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Royal Society of Chemistry	5. 総ページ数 25
3. 書名 Chapter 11, "Dynamic Hydrogel" in Material-based Mechanobiology	

1. 著者名 玉手亮多、上山祐史、上木岳士（編集 大内幸雄）	4. 発行年 2022年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 320
3. 書名 第12章 ゲル 3. イオン液体を用いた自己修復性ソフトマテリアル(イオン液体の実用展開へ向けた最新動向)	

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 イオンゲルの製造方法、イオンゲル、固体電解質、及び、アクチュエータ	発明者 上山祐史、玉手亮多、上木岳士	権利者 物質・材料研究機構
産業財産権の種類、番号 特許、2021-049327	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 コーティング用組成物、膜、及び、積層体	発明者 上山祐史、玉手亮多、上木岳士	権利者 物質・材料研究機構
産業財産権の種類、番号 特許、2021-049328	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 組成物、部材、及び、保護具	発明者 上木岳士、佐光貞樹、玉手亮多	権利者 物質・材料研究機構
産業財産権の種類、番号 特許、2021-029835	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 組成物、部材、及び、保護具	発明者 上木岳士、佐光貞樹、玉手亮多	権利者 物質・材料研究機構
産業財産権の種類、番号 特許、2021-029836	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

SAMURAI NIMS Researchers Directory Service
https://samurai.nims.go.jp/profiles/ueki_takeshi?locale=ja

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
---------	---------