

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H04794

研究課題名(和文)細胞内抗原を標的としたin vivo抗体送達のための分子設計

研究課題名(英文)Molecular design for in vivo delivery of antibodies targeting intracellular antigens

研究代表者

二木 史朗 (Futaki, Shiroh)

京都大学・化学研究所・教授

研究者番号：50199402

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,700,000円

研究成果の概要(和文)：抗体は生体内の特定分子を見分ける高い能力を有し、医薬品としての利用により大きな治療効果が得られている。細胞内には病気の原因となるタンパク質が多数存在するが、抗体は細胞膜を通り抜け、細胞内に移行することができないため、抗体医薬の適用の妨げとなっている。本研究では、(i)化学修飾した抗体と研究代表者が開発した細胞内抗体導入ペプチドL17Eの多量体あるいは生体適合性高分子多糖との架橋体との混合により、直径2マイクロメートル程度の球状複合体(コアセルベート)が形成されることや、(ii)この複合体が細胞と接すると、抗体が数分程度の短時間で細胞内に高効率で移行することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

化学修飾した抗体とL17E等の細胞内導入ペプチドの多量体や架橋体がコアセルベートを形成し、高効率で細胞内に抗体を移送出来ることは、従来の概念では考えられなかった画期的な現象である。この移送を可能とするペプチドの物性や細胞側の要因を探ることで、抗体に限らず細胞内への導入が困難な種々の医薬品に適用可能な新しい細胞内送達法が開発への展開が期待される。

研究成果の概要(英文)：Antibodies have the ability to recognize specific molecules in the body, and significant therapeutic benefits have been achieved by using antibodies as drugs that bind to disease-related proteins. Although there are many disease-related proteins in cells, antibodies cannot cross cell membranes, which hinders the development of antibody drugs. In this study, we demonstrated that (i) by mixing a chemically modified antibody with the multimers or polysaccharide conjugates of L17E, spherical complexes with a diameter of about 2 micrometers (coacervate) are formed, and (ii) a steep influx of the antibody into cells was observed by cellular contact of the coacervates.

研究分野：生体機能化学、細胞ペプチド工学

キーワード：L17E 抗体 細胞内送達 液滴 コアセルベート

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、抗体は究極の分子標的医薬として、これまで治療方法がなかった疾病の治療に大きな威力を発揮している。一方で、現時点で市販されている抗体医薬は、全て細胞膜上の受容体や細胞外の病態関連因子を標的とするものである。細胞内には、多くの抗がん薬の標的が存在する。抗体を細胞内に効率的に導入し、細胞内標的の働きを調節することが可能であれば、抗体医薬の適用範囲は一層拡大すると期待される。抗体に限らず、バイオ医薬品は一般に細胞膜透過性を有しないため、効率的な細胞内送達法の開発は、新しい医薬品・医療の開発という観点から大きな波及効果を与える。これらの手法は、細胞生物学、ケミカルバイオロジーなどの基礎研究分野においても非常に重要な手段となり、関連研究を加速する。

細胞内を標的とするバイオ医薬品を実現するためには、標的とする組織・細胞への送達と、標的細胞内(サイトゾル)への送達という二つの送達面の問題点を解決する必要がある。一般にバイオ高分子は細胞の飲食作用であるエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれるが、活性を発揮するためには、エンドソーム(=細胞内小胞)内に保持されたバイオ高分子がサイトゾルに移行する必要がある。この所謂「エンドソーム脱出」を促進するために数多くのペプチドや高分子が開発されてきたが、抗体サイズのタンパク質のエンドソーム脱出を容易に行えるほどの高い効率を示すものは見当たらなかった。

研究代表者らは、細胞膜への傷害性が非常に高い、クモ毒由来のカチオン性の両親媒性ヘリックスペプチド M-lycotoxin の疎水面の 17 位のロイシンを酸性アミノ酸であるグルタミン酸に置換した弱毒化ペプチド L17E ペプチドを開発している。L17E は、抗体、DNA 組換え酵素 Cre などのタンパク質や細胞外小胞の内包物を効果的にサイトゾルに送達できることが分かった。また、細胞内送達を達成する機序も従来にないユニークなものであることが示唆された。しかし、研究開始時点では比較的高濃度のペプチドと抗体(L17E 40 μ M、抗体 300 μ g/mL 程度)が必要であり、医療応用を見据えた際にはモデル細胞および動物を用いた広範囲に及ぶ実験が必要になることに加え、モノクローナル抗体の高価さを考えると、研究開始時点の 1/10 程度の抗体量で同程度の活性を得ることが望まれた。研究開始時点では得られたペプチド(L17E)と抗体を単純に混合するアプローチにより細胞内に送達を行うことが通例であり、in vivo への適用を考える際には、L17E と抗体との複合体の形成などの方策が必要と考えられた。

in vivo での適用には、(a) 対象となる組織において、複合体中が組織内の細胞に取り込まれ、抗体が細胞内の標的を認識できるか、に加え、(b) 全身投与を行う場合は、血中等に投与された複合体が標的組織に送達されうるかについての検証が必要である。(b)の複合体の標的組織への送達に関しては既存の方法論の援用も考えられる一方、(a)の組織内での細胞移行が達成出来なければ、どのような投与設計を行っても、抗体の細胞内送達は達成し得ない。このため、本研究では主に(a)の解決をめざし、in vivo での抗体の細胞内送達につながる分子・送達設計に関して検討した。

2. 研究の目的

本研究では、

- (1) in vivo レベルでの抗体の細胞内(サイトゾル)への送達を可能とする抗体-送達ペプチド複合体の創製
- (2) 組織レベル(局所投与)での細胞内標的認識と全身(血中投与)への適用可能性の検証を通して、送達ペプチドを用いた in vivo での抗体の細胞内(サイトゾル)送達を可能とする指針を得ることを目的とした。

3. 研究の方法

目的を達成するために以下のアプローチによる検討を行った。

- (1) 細胞内送達ペプチドの改良
- (2) 細胞内抗体送達ペプチドを提示した人工ウイルス様タンパク質粒子の創出
- (3) 液滴(コアセルベート)を介した抗体の細胞内への高速流入
- (4) プルラン-L17E コンジュゲートとの複合化による抗体の細胞内への高速流入
- (5) 液滴を介した抗体の脂質ナノ粒子への内包化と細胞内送達

4. 研究成果

- (1) 細胞内送達ペプチドの改良

研究代表者は、本研究開始以前に L17E 中の Glu/Gln を α -アミノアジピン酸(Ada)、His を Ala に置換した HAad を創出している。HAad を用いることで L17E の 1/2 濃度で同等の抗体の細胞内送達能を発揮することが分かった(Sakamoto ら, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 19990)。さらに、本研究期間中に、HAad 配列中の Lys のホモアルギニン化 (Sakamoto ら, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *40*, 127925)や HAad の N 末端をピレンブチリル化 (Sakamoto ら, *Bioconjug. Chem.* **2021**, *32*, 950) により、一層の送達効率の向上が達成された。HAad 誘導体を用いることで 2017 年に発表した L17E と比較し、**送達ペプチド濃度 1/10-1/20、抗体量 1/10 以下での抗体**

の細胞内送達が可能となった。マクロピノサイトーシス阻害剤を用いた検討から、これらのペプチドはマクロピノサイトーシスあるいはそれと類似した様式での細胞への取込を促進することも示唆された。

L17E は比較的疎水性の高いペプチドであり、L17E をタンパク質と共有結合的に結合すると、膜には結合するが細胞内への効果的な移行は見られない。一方、L17E のカルボキシ末端に 4 残基のアルギニンを付加した L17ER4 とタンパク質と架橋することによって、効果的な細胞内移送が見られることを確認し、この問題点を解決した(Shinga ら, *Bioorg. Med. Chem.* 2022, 61, 116728)。また、マウスに DNA 組み換えタンパク質 Cre と L17ER4 との融合タンパク質を脳室内注射したところ、上皮細胞において有意な遺伝子組換えが起こったことから、**L17ER4 は in vivo で細胞内にタンパク質治療薬を送達するための細胞透過性ペプチドとなり得る可能性が示唆された。**In vivo 送達においては抗体と細胞内抗体送達ペプチドとの架橋体を用いるアプローチが一つの選択肢となり、本アプローチはこの足がかりとなる結果と考えられる。

一方、L17E 以外のカチオン性両親媒性ペプチド配列への酸性アミノ酸(Glu)の導入により、新しい移送特性を持つ細胞内送達ペプチドの創出を期待して、ハチ毒メリチン等をベースとして Glu 導入位置に関して検討を行い、疎水面と親水面の境界に導入することで良好な結果が得られることを以前に確認している(Tamemoto ら, *Mol. Pharm.* 2020, 17, 2175)。メリチンを母体とした送達ペプチドは低濃度で効果的な細胞内送達が可能である一方、毒性が現れる濃度も低い。この活性発現濃度と毒性発現濃度の差を広げることが意図し、**ほぼ 100% の細胞に抗体を送達化能で低毒性(CC₅₀ >100 μM) の新規送達ペプチド(E3MPH16: E₃INWKGIAAJAKLLH₁₆-amide)の開発にも成功した(Kawaguchi ら, *J. Control. Release* 2024, 367, 877; 特願 2023-174558)。**さらにこのペプチドとモデルタンパク質(NLS-GFP)をマウスに担持したがん細胞に同時に投与することにより NLS-GFP の in vivo での細胞内移行が確認出来た。

これらに関連して、細胞内に移行したペプチドやタンパク質の濃度の測定系の開発にも成功した(Okano ら, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2022, 72, 128875)。

(2) 細胞内抗体送達ペプチドを提示した人工ウイルス様タンパク質粒子の創出

L17E や HAad などの細胞内抗体送達ペプチドの in vivo での適用を考える際には、抗体と送達ペプチドが同一の細胞に到達することが必須である。一方、特に血中投与による疾病関連臓器や細胞への抗体の送達を考えたとき、ペプチドと抗体の体内動態が異なることを考えると、ペプチドと抗体を何らかの形で複合体化することが必要となる。この方向に向けた試みの一つとして、HAad 修飾人工ウイルス様タンパク質粒子を設計し、ナノボディのキャリアとして細胞内送達を行った。鳥取大学松浦らが開発した人工カプシド(Matsuura ら, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 9662)を複合体のモデルとし、その表面に HAad を提示することにより、**ナノボディを効果的にカプシド内に内包させ、サイトゾルに送達することができた**(Sakamoto ら, *Bioconjug. Chem.* 2022, 33, 311; 概念図は *Bioconjug. Chem.* 誌の表紙に採用)。

(3) 液滴(コアセルベート)を介した抗体の細胞内への高速流入

抗体の in vivo 送達を目指す際には、抗体と送達ペプチドが血中で複合体を形成し、同一の細胞に取り込まれることが望まれる。この検討過程で、以下に述べる**想定外の画期的な抗体の細胞内送達法**を見出した。

抗体(IgG)のFc領域に結合性を有するペプチドFcBP(HWRGWV; Yang ら, *J. Pept. Res.* 2005, 66, 120)とL17Eの3量体とのコンジュゲート(FcB(L17E)₃)を作製し、Alexa488で蛍光ラベルしたIgG(IgG-Alexa)と混合(モル比1:2)後、細胞に投与すると効果的なIgGの細胞内(サイトゾル)移行が確認された(図a)。IgG-AlexaとFcB(L17E)₃を混合すると**液-液相分離により液滴**が形

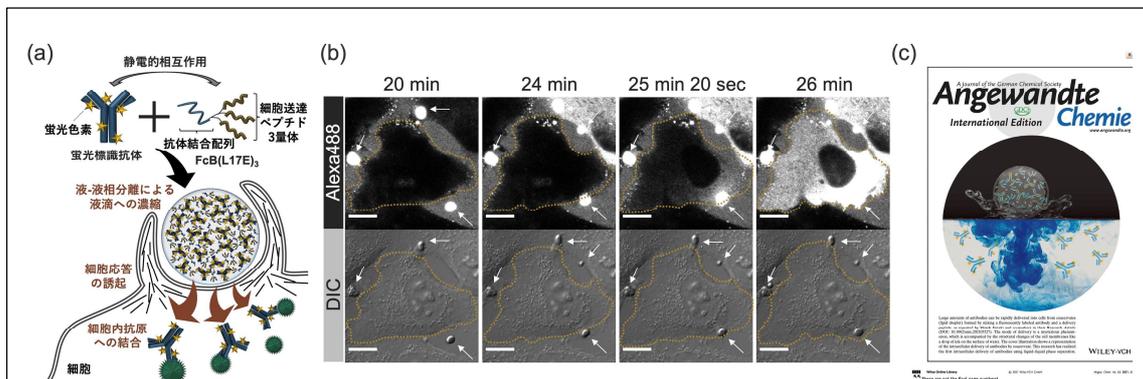


図 .(a) 抗体結合ペプチド/L17E3 量体コンジュゲート(FcB(L17E)₃)と抗体(IgG)との液滴形成の概念図; (b) 液滴(矢印)からの抗体の高速細胞内移行; 細胞(黄色でハイライト)中へのIgG-Alexaの流入(白色シグナル)は1分以内に完結する; (c) *Angew. Chem. Int. Ed.* 誌の表紙に採用

成されること、液滴が細胞と接した後に取り込まれながら、細胞内に IgG が 1 分以内で高速流入すること(図 b)、FcBP は L17E の 3 量体に疎水性を付与し、液滴形成には重要な役割を果たすが、FcBP と IgG の結合自体は必ずしも必要ないこと、Alexa488 の負電荷が液滴形成に重要であること、などがその後の検討により見出された。注目すべき点は、この細胞への取込は単純な膜の損傷により起こるのではなく、細胞側の応答が必要であることである。液滴が細胞に取り込まれる際には、液滴の周囲にアクチンが集積し、抗体の流入とともに、集積は解消される。また、低温条件やマクロピノサイトーシス阻害剤で細胞内注入は阻害される。したがって、この液滴の細胞内移行および IgG の流入には、マクロピノサイトーシスあるいはそれと共通性を有する細胞応答の関与が必要である。液滴を介する細胞内タンパク質送達の画期的手法として、本研究成果は *Angew. Chem. Int. Ed.* 誌に掲載されるとともに(Iwata ら, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 19804)、Very Important Paper (VIP, top 5%)の評価を受け、同誌の表紙にも採用された(図 c)。

(4) プルラン-L17E コンジュゲートとの複合化による抗体の細胞内への高速流入

上記の系の一般性の拡張ならびに高機能化を考え、京都大学秋吉一成らが *in vivo* ワクチン送達の担体として用いる多糖高分子プルランと L17E のコンジュゲートを作製し、蛍光標識した IgG と混合したところ類似の複合体が形成され、やはり高効率の細胞内送達が可能とされた。光褪色後蛍光回復法(FRAP)などを用いた検討の結果、この複合体内部の流動性は低く、ゲルに近い物性を持つことを明らかにし、細胞外での物性がより安定することも考えられ、これらの**抗体の細胞内高速流入概念を活かした様々な送達系開発**の可能性が示唆された(投稿準備中)。現在、この系の更なる効率化を図ると共に、研究分担者の樋口等と連携し、マウスを用いた基礎研究を行い、本アプローチの *in vivo* 適用性を探っている。

(5) 液滴を介した抗体の脂質ナノ粒子への内包化と細胞内送達

これまで遺伝子・核酸医薬品の送達を目的として種々の脂質ナノ粒子(LNP)が開発されている。LNP を抗体送達に適用できれば、組織集積性を含め当該の LNP の特性を活かす形での *in vivo* 送達が期待される。しかし、抗体を効果的に LNP に内包化する方法論の欠如がその適用を阻んでいた。筑波大学の白木らは IgG がポリグルタミン酸(polyE)と液滴を形成することを報告している(Matsuda ら, *J. Pharm. Sci.* 2018)。生じる液滴は負電荷を帯び、核酸送達用に開発された LNP に内包されることが予想された。実際、東北大学の秋田英万らが開発した脂質 SS-OP を利用することで直径 300 nm 程度の LNP が容易に調製可能であり、**IgG を効果的に細胞内に送達可能**であることが示された(図 8)。抗体を蛍光標識する必要がないなど前述の系にはない特長も有している。**特許出願**(特願 2023-031510)を行い、論文として発表した(Hirai ら, *Mol. Pharm.* 2024, 21, 1653; 概念図が表紙に採用)。また、今後、この *in vivo* への適用を探る予定である。

以上により当初の目的はほぼ達成出来たほか、(3)、(4)に示す、液滴あるいはコアセルベートを介した抗体の画期的な細胞内送達概念を見出すことが出来た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sakamoto Kentarou, Furukawa Hiroto, Arafiles Jan Vincent V., Imanishi Miki, Matsuura Kazunori, Futaki Shiroh	4. 巻 33
2. 論文標題 Artificial Nanocage Formed via Self-Assembly of -Annulus Peptide for Delivering Biofunctional Proteins into Cell Interiors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 311 ~ 320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.1c00534	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 Shinga Kenta, Iwata Takahiro, Murata Kazuya, Daitoku Yoko, Michibata Junya, Arafiles Jan Vincent V., Sakamoto Kentarou, Akishiba Misao, Takatani-Nakase Tomoka, Mizuno Seiya, Sugiyama Fumihiro, Imanishi Miki, Futaki Shiroh	4. 巻 61
2. 論文標題 L17ER4: A cell-permeable attenuated cationic amphiphilic lytic peptide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 116728 ~ 116728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2022.116728	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 Okano Syusuke, Kawaguchi Yoshimasa, Kawano Kenichi, Hirose Hisaaki, Imanishi Miki, Futaki Shiroh	4. 巻 72
2. 論文標題 Split luciferase-based estimation of cytosolic cargo concentration delivered intracellularly via attenuated cationic amphiphilic lytic peptides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 128875 ~ 128875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2022.128875	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 二木史朗、広瀬久昭	4. 巻 32
2. 論文標題 液 - 液相分離を誘起する高分子細胞内送達ペプチド	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 MEDCHEM NEWS	6. 最初と最後の頁 149-153
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Iwata Takahiro, Hirose Hisaaki, Sakamoto Kentarou, Hirai Yusuke, Arafiles Jan Vincent V., Akishiba Misao, Imanishi Miki, Futaki Shiroh	4. 巻 60
2. 論文標題 Liquid Droplet Formation and Facile Cytosolic Translocation of IgG in the Presence of Attenuated Cationic Amphiphilic Lytic Peptides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 19804 ~ 19812
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202105527	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 Sakamoto Kentarou, Michibata Junya, Hirai Yusuke, Ide Akiko, Ikitoh Asuka, Takatani-Nakase Tomoka, Futaki Shiroh	4. 巻 32
2. 論文標題 Potentiating the Membrane Interaction of an Attenuated Cationic Amphiphilic Lytic Peptide for Intracellular Protein Delivery by Anchoring with Pyrene Moiety	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 950 ~ 957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.1c00101	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 Sakamoto Kentarou, Akishiba Misao, Iwata Takahiro, Arafiles Jan Vincent V., Imanishi Miki, Futaki Shiroh	4. 巻 40
2. 論文標題 Use of homoarginine to obtain attenuated cationic membrane lytic peptides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 127925 ~ 127925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2021.127925	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 Kawaguchi Yoshimasa, Kawamura Yuki, Hirose Hisaaki, Kiyokawa Megumi, Hirate Momo, Hirata Tsuyoshi, Higuchi Yuriko, Futaki Shiroh	4. 巻 367
2. 論文標題 E3MPH16: An efficient endosomolytic peptide for intracellular protein delivery	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 877 ~ 891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2024.01.067	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 Hirai Yusuke, Kawaguchi Yoshimasa, Kasahara Chisato, Hirose Hisaaki, Futaki Shiroh	4. 巻 21
2. 論文標題 Liquid Droplet-Mediated Formulation of Lipid Nanoparticles Encapsulating Immunoglobulin G for Cytosolic Delivery	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1653 ~ 1661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00868	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21件 (うち招待講演 19件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Shiroh Futaki
2. 発表標題 Attenuated Membrane-lytic Peptides for Intracellular Delivery
3. 学会等名 Frontiers in Peptide Science and Drug Discovery (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shiroh Futaki
2. 発表標題 Attenuated cationic lytic peptides for intracellular delivery
3. 学会等名 36th European and 12th International Peptide Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 二木史朗
2. 発表標題 膜と相互作用する機能性ペプチド
3. 学会等名 第30回ケムステVシンポ「世界に羽ばたく日本の化学研究」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 二木史朗
2. 発表標題 抗体・機能性タンパク質の細胞内送達に向けて
3. 学会等名 第72回日本薬学会関西支部大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shiroh Futaki
2. 発表標題 Peptides that affect membrane structure and permeability
3. 学会等名 第59回ペプチド討論会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 二木史朗
2. 発表標題 ペプチドと膜の動的相互作用
3. 学会等名 膜シンポジウム2022（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shiroh Futaki
2. 発表標題 Attenuated Cationic Lytic Peptides for Intracellular Delivery
3. 学会等名 9th Indian Peptide Symposium（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 二木史朗
2. 発表標題 細胞膜の脂質パッキングと細胞内送達
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shiroh Futaki
2. 発表標題 Amphiphilic peptides to alter cell membrane structure and permeability
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shiroh Futaki
2. 発表標題 Attenuated membrane-lytic peptides for intracellular delivery
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 二木史朗
2. 発表標題 抗体・機能性タンパク質の細胞内送達に向けて
3. 学会等名 第151回 医工学フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 二木史朗
2. 発表標題 抗体・機能性タンパク質の細胞内送達に向けて
3. 学会等名 第1回次世代モダリティセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takahiro Iwata, Hisaaki Hirose, Junya Michibata, Kentarou Sakamoto, Shiroh Futaki
2. 発表標題 Liquid Droplet Formation and Facile Cytosolic Translocation of IgG in the Presence of Attenuated Cationic Amphiphilic Lytic Peptides
3. 学会等名 American Peptide Symposium 2023（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shiroh Futaki
2. 発表標題 Attenuated cationic lytic peptides for intracellular delivery
3. 学会等名 International Symposium for the 80th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 膜相互作用ペプチドを用いた抗体・タンパク質の細胞内送達
2. 発表標題 二木史朗
3. 学会等名 第1回 IRCCSフォーラム産学共創ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takahiro Iwata, Hisaaki Hirose, Junya Michibata, Yoshimasa Kawaguchi, Kentarou Sakamoto, Shiroh Futaki
2. 発表標題 Liquid Droplet Formation and Facile Cytosolic Translocation of IgG in the Presence of Attenuated Cationic Amphiphilic Lytic Peptides
3. 学会等名 13th International Peptide Symposium/15th Australian Peptide Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 二木史朗
2. 発表標題 細胞外小胞の細胞内移送促進に向けて
3. 学会等名 第10回日本細胞外小胞学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shiroh Futaki
2. 発表標題 Cytosolic IgG delivery using attenuated cationic amphiphilic lytic peptides
3. 学会等名 12th Austrian Peptide Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takahiro Iwata, Hisaaki Hirose, Junya Michibata, Yoshimasa Kawaguchi, Kentarou Sakamoto, Shiroh Futaki
2. 発表標題 Liquid Droplet Formation and Facile Cytosolic Translocation of IgG in the Presence of Attenuated Cationic Amphiphilic Lytic Peptides
3. 学会等名 13th International Symposium on Bioorganic Chemistry (ISBOC-13) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 二木史朗
2. 発表標題 ペプチドによる細胞膜の動的構造変化・抗体の細胞内注入
3. 学会等名 九大先導研セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 二木史朗
2. 発表標題 ペプチドと膜の動的相互作用
3. 学会等名 生化学若い研究者の会 近畿支部・中四国支部「冬のセミナー」（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 薬物送達組成物	発明者 二木史朗、平井勇 祐、広瀬久昭、川口 祥正	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-031510	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 細胞質送達ペプチド	発明者 川口祥正、二木史朗	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-174558	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

二木研究室 https://www.scl.kyoto-u.ac.jp/~bfdc/index.html 抗体を液滴に濃縮し細胞内へ高速輸送 https://www.kuicr.kyoto-u.ac.jp/sites/topics/20210805/ 抗体を液滴に濃縮し細胞内へ高速輸送 https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2021-08-06-1
--

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	樋口 ゆり子 (Higuchi Yuriko) (40402797)	京都大学・薬学研究科・准教授 (14301)	

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