

令和 6 年 6 月 28 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K12688

研究課題名(和文) 星形構造を持つヘモグロビンポリマーの創製と赤血球代替物への応用を志向した物性制御

研究課題名(英文) Starburst hemoglobin polymer with controlled physical properties as a red blood cell substitute

研究代表者

松平 崇 (Matsuhira, Takashi)

奈良県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：20570998

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：研究開始当初、星形構造を持つHbポリマーの構築を目指し、腕となる単環式Hbモノマーとコアとなる二環式Hbダイマーを合成した。まず、単環式Hbモノマーを用いて、架橋反応を利用した平衡状態の熱力学的解析を行い、超分子開環重合がエントロピー駆動で進行することを解明した。一方、二環式Hbダイマーを超分子開環重合したところ、Hbのサブユニット間相互作用で架橋された網目構造を持つハイドロゲルが生成した。Hbを構成単位に持つ超分子ポリマーゲルは他に類を見ず、その物性評価と粘弾性制御へと研究を転換した。得られたゲルはHbのサブユニット間相互作用を変化させるpH変化や添加剤に反応してレオロジーが大きく変化した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Hbを重合して人工酸素運搬体を作製する試みが欧米を中心に進められているが、ランダム重合Hbは重合度が小さく、低分子量の成分が副作用の原因となる。環状構造を持つ修飾Hbを単量体とみなし、開環重合して得られるHbポリマーは、決まった構造のリンカーによりHb同士が連結されているため、Hbを規則的に配置できるなど従来法に比べ多くの長所を有する。本研究ではこの手法を用いてHbを高効率に重合し、Hbのサブユニット間相互作用を介した三次元網目構造を持つ超分子ポリマーゲルを合成した。この成果は網目構造以外の固有の三次元構造の構築にも応用可能であり、既存のランダム重合法の課題を解決する糸口になると期待される。

研究成果の概要(英文)：Various chemical modifications of hemoglobin (Hb) have been investigated to produce artificial oxygen carriers. At the beginning of this research, we aimed to construct a starburst polymer with a regularly arranged Hb-PEG structure. We synthesized monocyclic Hb monomers and a bicyclic Hb dimer for use as arms and a core of starburst polymer. Thermodynamic analysis of ring-opening polymerization of cyclic monomers clearly showed an entropy-driven mechanism: a cyclic Hb monomer with a larger ring size preferred to form a supramolecular Hb polymer. A supramolecular polymer gel was obtained by ring-opening polymerization of bicyclic Hb dimer. The gel has a unique network structure cross-linked by non-covalent interactions between Hb subunits. Therefore, research shifted to evaluating its physical properties and controlling its viscoelasticity. The rheology of the obtained gel changed significantly in response to changes in pH and additives that affect the interactions between Hb subunits.

研究分野：生体医工学・生体材料学

キーワード：人工臓器学 赤血球代替物 高分子科学 超分子化学 ヘモグロビン 解離平衡 架橋

1. 研究開始当初の背景

現在用いられている輸血用赤血球は、異なる血液型を持つ患者への輸血ができない、長期保存ができない、感染源混入の可能性がある等の課題を抱えている。これらを解決するため、赤血球から単離したヘモグロビン(Hb)を化学修飾することで、人工的に赤血球代替物(人工酸素運搬体)を作り出す試みが行われており、様々な化学修飾Hbが合成されてきた。中でも、Hbをランダム重合させたHbポリマーの研究の歴史は古く、架橋剤を変えて合成された数種類が米国にて臨床試験第III相まで到達したものの、いずれも副作用を抑制できず中断に至った(Natanson et al., *JAMA* 2008)。これらのHbポリマーは平均重合度が4~8、粒子径が約50 nmと小さく、重合のランダム性(不均一性)に起因してHbの立体的な配置や重合度などの制御が困難であり、低重合度の副成分が副作用発現の原因となっていることが報告されている(Palmer et al., *ACS Appl. Bio Mater.* 2020)。低重合度の小さな粒子は血管壁付近を流れる傾向を示し、血管外にも漏出するため、内因性の血管弛緩因子であるNOやCOを除去して血管収縮を引き起こす。そのため、Hbの高効率な重合法の開発が、Hbポリマーの心血管毒性を低減する上で有望な戦略であると考えられている。

このような状況において、私たちはHbのβ鎖をPEGで結合した環状Hbモノマーを開環重合させて鎖状の超分子Hbポリマーを構築し、続いて $\alpha_2\beta_2$ 四量体構造を分子内架橋により固定することにより化学架橋されたHbポリマーを得る、超分子重合-固定法 (Supramolecular Polymerization and subsequent Fixing, SPF法, Fig. 1) を開発した(Matsuhira et al., *Biomacromolecules* 2019)。SPF法は、HbとPEGが一次元に配列した鎖状のHbポリマーだけでなく、固有の三次元構造を有するHbポリマーの構築にも応用可能であると期待されていた。

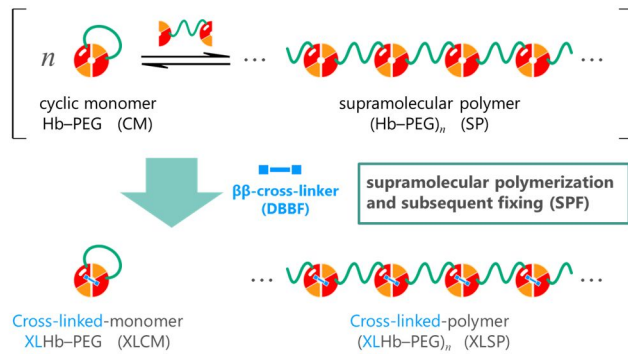


Fig. 1 環状Hbモノマーの超分子開環重合平衡と、続く架橋によるHbポリマーの固定(SPF法)。モノマーは $\alpha\beta$ サブユニット交換によって超分子ポリマーを生成し、DBBFと反応して対応する架橋体を生成する。架橋体はSECにより定量され、超分子重合平衡の熱力学的解析が可能となった。

2. 研究の目的

研究開始当初、一次元の繰り返し配列を持つ鎖状のHbポリマーを「腕」とし、多環式Hbオリゴマーを「コア」として組み合わせることで、星形構造を持つHbポリマーを構築することを目指していた。しかし研究を進めていく中で、コアとしての利用のためHbと四分岐PEGから合成した二環式Hbダイマーが、超分子開環重合によりハイドロゲル化し、かつ可逆的に閉環体に戻ることを見出した。四分岐PEGとHbを組み合わせることでゲルを作成した例はこれまでになく、Hbの特性に由来した様々な刺激応答が可能になることが期待され、その物性評価と粘弾性制御に研究の方向性(目的)を変更した。本研究では、次の(1)~(3)の課題に取り組んだ。

(1) 超分子開環重合の熱力学的メカニズム解明

SPF法の適用範囲を一次元(鎖状)から三次元(立体)へと展開するには、リンカーを変えたときに重合条件がどう変化するかを予測しなければならない。しかし、分子量が7万をも超えるこの巨大な環状モノマーが開環して重合するメカニズムは完全には解明されておらず、SPF法を応用するには関連する超分子重合の熱力学的解析が必要であった。低分子環状モノマーの開環重合において確立されている熱力学的解析の手法では、重合されずに残留した環状モノマー濃度を定量する。SPF法では開環重合の平衡をそのままの比率で固定できる特性を持つため、超分子重合における平衡モノマー濃度が定量でき、従来の熱力学的解析の手法が適用可能となった。そこで本項では、星形構造の腕として合成した単環式Hbモノマー(CM, Fig. 1)を用いて、超分子重合の熱力学的メカニズムを調べ、Hbを用いた巨大環状モノマーの開環重合に共通の規則を明らかにする。

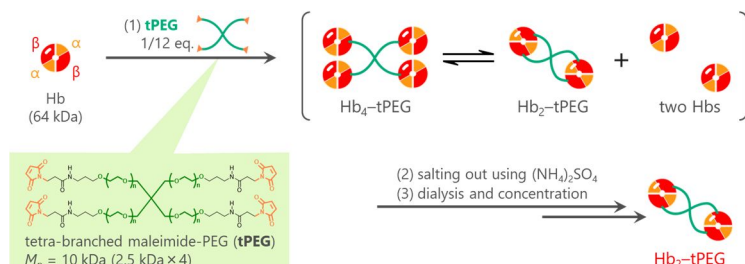


Fig. 2 二環式Hbダイマーの合成。過剰のHbに四分岐PEGを反応させると、[Hb四量体]/[Hb二量体と未修飾Hb]の平衡状態となる。塩析により未修飾Hbを除くことで環状モノマーが分離精製される。

(2) 二環式Hbダイマーの合成と超分子重合

研究開始当初、星形構造のコアとして設計した、分子内に複数の環を持つ多環式Hb

オリゴマーについては、閉環体を選択的に合成する方法は確立されておらず、また超分子開環重合が進行するかどうかも未知であった。そこで本項では、四分岐PEG(tPEG)を用いて二環式Hbダイマー-Hb₂-tPEGを合成する方法(Fig. 2)と、超分子開環重合を進行させて超分子ポリマーゲル(Hb₂-tPEG)_nを得る方法(Fig. 3)を確立し、物性評価を行う。

(3) Hbを構成単位に含む超分子ポリマーゲルのレオロジー制御

(2)より得られる(Hb₂-tPEG)_nは四分岐PEGの末端同士がHbを介して物理架橋された網目構造を持つ(Fig. 3)ことから、架橋点のαβサブユニット間相互作用を変化させる外部因子により粘弾性を制御できる可能性がある。本項では、この超分子ポリマーゲルをワンポット合成し、添加剤によりHbの状態を変化させることで物性(レオロジー)を制御する。

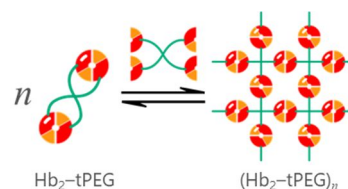


Fig. 3 Hb₂-tPEGの超分子重合。

3. 研究の方法

(1) 超分子開環重合の熱力学的メカニズム解明

両末端に活性基であるマレイミド基を持ち、分子量が2-20 kDaまで異なるPEGをHbと反応させ、環の大きさが異なる四種類の環状Hbモノマーを合成した(cyclic monomers, CM-2, -5, -10, -20, Fig. 1)。CMsに対しSPF法を行い、化学架橋された環状Hbモノマー(XLCMs)とHbポリマー(XLSPs)を合成した(Fig 1)。温度を変えてSPF法を行い、SECによりXLCMsを定量し、これを平衡モノマー濃度[M]_{eq}とみなすことで、以下の原理に基づく熱力学的解析を適用した。

一般的な低分子量の環状モノマーの開環重合においては、重合度nの高分子鎖(P_n)に対しモノマー(M) 1単位分の伸長反応(重合)と分解反応(解重合)が同時に進行し、[P_n + M ⇌ P_{n+1}]の平衡状態とみなすことができる。十分にポリマーが伸張している場合、ポリマーの濃度[P_n]と1単位伸張したポリマーの濃度[P_{n+1}]はほぼ等しいとみなすことができ、重合反応(k_p)と解重合反応(k_d)の速度定数の比率である平衡定数K_{eq}は、式(1)のように平衡モノマー濃度[M]_{eq}の逆数で表される。

$$K_{eq} = \frac{k_p}{k_d} = \frac{[P_{n+1}]}{[P_n][M]_{eq}} \approx \frac{1}{[M]_{eq}} \quad (n \gg 1) \quad \dots (1)$$

K_{eq}についてのvan't Hoffの式から、低分子モノマーの開環重合の熱力学的解析に広く用いられているDainton式(2)が導かれる。式(2)では平衡モノマー濃度[M]_{eq}が絶対温度Tの関係式として表され、傾きと切片から開環重合のエンタルピー変化 H_pとエントロピー変化 S_pが算出される。

$$\ln[M]_{eq} = \frac{\Delta H_p}{RT} - \frac{\Delta S_p}{R} \quad \dots (2)$$

(2) 二環式Hbダイマーの合成と超分子重合

過剰のHbに10 kDaのtPEGを反応させて得られる混合物から二環式Hbダイマー-Hb₂-tPEGを分離した(Fig. 2)。限外ろ過膜を用いて、合成したHb₂-tPEGを濃縮し、超分子開環重合したところ、ハイドロゲルが生成した(Fig. 3)。続いてゲルの溶解性を調べ、ゾル-ゲル転移の可逆性を確認した。また、レオメーターを用いて、Hb濃度を3 mMに調整したゲルの動的粘弾性測定を行った。

(3) Hbを構成単位に含む超分子ポリマーゲルのレオロジー制御

高濃度のHbに1/2当量のtPEG(40 kDa)を反応させることで、(2)で得たゲルと類似した構造を持つ超分子ポリマーゲルをワンポット合成した。Hb濃度を1 mMに調整したゲルにNa₂S₂O₄またはK₃[Fe(CN)₆]を加え、Hbをデオキシ化(脱酸素)またはメト化(Fe²⁺ → Fe³⁺)した。また、カルボニルHbを用いた超分子ポリマーゲルのpHを5.3 ~ 10.5まで変化させ、動的粘弾性測定によりレオロジー変化を確認した。

4. 研究成果

(1) 超分子開環重合の熱力学的メカニズム解明

分子量の異なる両末端官能性PEGをHbと1:1で反応させて、四種類の環状Hbモノマー(CMs, Fig. 1)を合成した。サイズ排除クロマトグラフィー(SEC, Fig. 4)と動的光散乱測定(DLS)の結果から、CMsは使用したPEGの分子量増大に応じて分子サイズ(環サイズ)も大きくなっていることが確認さ

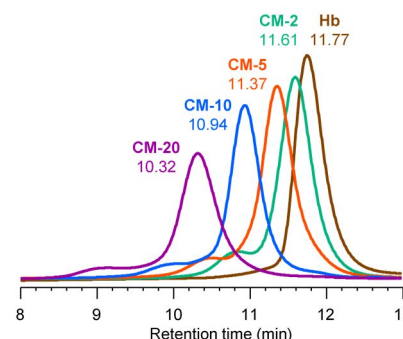


Fig. 4 CM-2, -5, -10, -20のSEC分析。使用するPEGの分子量の増大に応じて環サイズが大きくなる。

れた。また、 β 鎖のみが部位選択的にPEG修飾されており、CMsが設計通りの構造を持つことがSDS-PAGEにより確認された。

異なる仕込み濃度 $[M]_0$ のCMsに架橋剤であるDBBFを反応させ(SPF法)、SECで分析した結果をFig. 5に示す。希薄条件では環状モノマーが、濃縮条件では超分子ポリマーがそれぞれ固定された、XLCMsとXLSPsのピークが主に観測された。この結果は、超分子開環重合の平衡が濃度に依存して可逆的に移動しており、いずれも高濃度で鎖状の超分子ポリマーSPsを形成することを示唆している。DLS測定の結果、XLSPsの平均粒子径は最も大きいもので100 nmを超え、またSDS-PAGEで観測されたサブユニットの構造からは、XLSPsはXLHbとPEGが交互に重合した、Fig. 1に示す通りの構造であることが確認された。

ピーク積分値より求められるXLCMsとXLSPsの存在比率は、架橋直前のCMsとSPsの存在比を反映しているとみなすことができ、平衡状態における環状モノマーの濃度 $[M]_{eq}$ が定量解析できる。仕込み濃度 $[M]_0 = 1.00$ mMを標準濃度として固定し、温度を4–45°Cまで変化させてDBBFで架橋し、平衡状態のCMs濃度 $[M]_{eq}$ をSEC分析により算出した。絶対温度 T の逆数に対する $\ln[M]_{eq}$ のプロットを式(2)に基づき線形回帰分析し、得られた熱力学的パラメーターをTable 1に示す。この開環重合のエンタルピー変化 H_p は -1.0 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ と無視できるほど小さく、一方で常温(298 K)におけるエントロピー変化($T\Delta S_p$)は8.0–9.9 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ と H_p に比べて著しく大きいことから、CMsの超分子開環重合がいずれもエントロピー駆動メカニズムで進行していることが明らかになった。また、PEGの分子量増大に伴い S_p も増大しており、モノマーの環サイズが大きい方が重合しやすいことが明らかになった。この成果の一部は以下の論文に発表した。T, Matsuhira and H. Sakai., Entropy-driven supramolecular ring-opening polymerization of a cyclic hemoglobin monomer for constructing a hemoglobin-PEG alternating polymer with structural regularity. *Biomacromolecules* 22(5), 1944-1954 (2021).

(2) 二環式Hbダイマーの合成と超分子重合

過剰のHbにtPEG(10 kDa)を反応させると、「Hb四量体(Hb₂-tPEG)」と「二環式Hbダイマー(Hb₂-tPEG)+2分子の未修飾Hb」との間でサブユニット交換を介した平衡状態となった(Fig. 2)。塩析により未修飾Hbを選択的に除去すると、平衡が閉環体の方向に移動し、目的物であるHb₂-tPEGが分離精製された。合成したHb₂-tPEGの物性測定の結果、分子量200 kDaのタンパク質マーカーと同程度の排除体積を持ち(SEC)、平均粒径が13.8 nmで(DLS)、未修飾のPEG末端も副成分として存在するもののPEGは β 鎖に選択的に結合しており(SDS-PAGE)、Fig. 2に示す通りのサブユニット構造を持つことが確認された。

合成したHb₂-tPEGの溶液を、限外ろ過膜を用いて濃縮したところ、超分子開環重合が進行し、柔らかいハイドロゲルが得られた(Fig. 6)。このゲルは、非共有結合性の相互作用であるHbのサブユニ

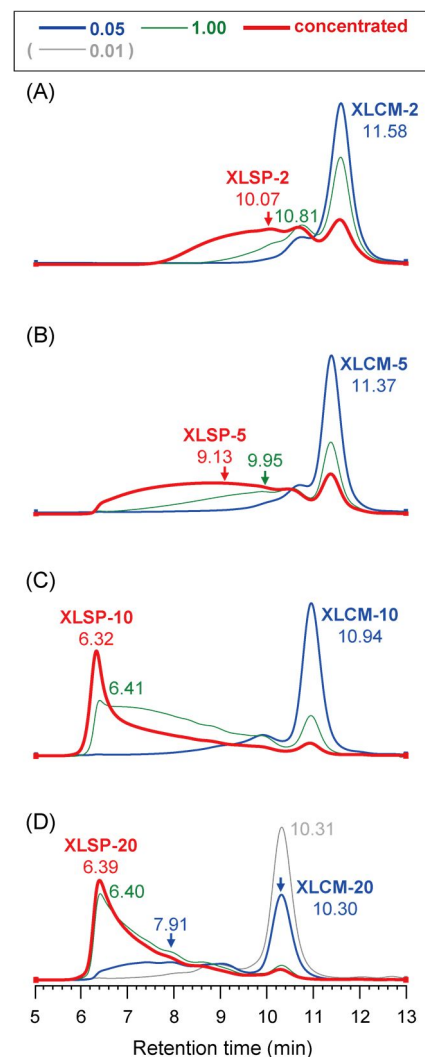


Fig. 5 仕込み濃度 $[M]_0$ を変えて(A) CM-2, (B) CM-5, (C) CM-10, (D) CM-20に架橋剤であるDBBFを反応させた生成物のSEC分析。希薄条件下(青色、0.05 mM)、中程度の濃度条件下(緑色、1.00 mM)、濃縮条件下(赤色、CM-2, -5, -10, -20に対し5.43, 3.10, 3.01, 1.16 mM)での架橋を行い、生成物を比較した。

Table 1 $[M]_0 = 1.00$ mMにおける、CMsの超分子重合平衡の熱力学的パラメーター

monomer	ΔH_p ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)	ΔS_p ($\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$)	$T\Delta S_p$ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) ^a
CM-2	-0.0	27	8.0
CM-5	-0.3	27	8.1
CM-10	-1.0	29	8.5
CM-20	-0.2	33	9.9

^a at 298K

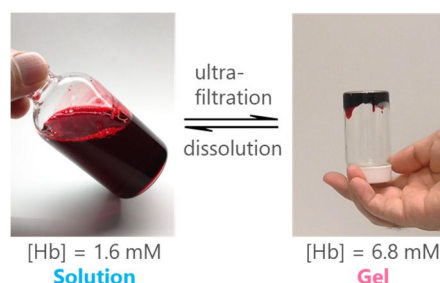


Fig. 6 二環式HbダイマーHb₂-tPEGの濃縮と溶解に伴う可逆なソル-ゲル転移。

ット間相互作用により架橋構造が保持される、超分子ポリマーゲルである($(\text{Hb}_2\text{-tPEG})_n$, Fig. 3)。生成したゲルは緩衝液に容易に溶解したことから、超分子開環重合平衡が濃度に依存して可逆なゾル-ゲル転移を引き起こしていることが確認された。

[Hb] = 3 mMに調整したゲルについて動的粘弾性測定を行った結果、貯蔵弾性率 G' と損失弾性率 G'' が1点で交差する、単一マクスウェルモデル(1つのバネとダッシュポットが直列につながったモデル)に基づく緩和挙動が観測された。交点における角速度 ω の逆数からは緩和時間 τ が15 sと算出され、このタイムスケールより遅い変形に対してはこのゲルは粘性支配的に振る舞うことが示唆された。高角速度側の G' の平坦部より剛性率 G_0 は0.56 kPa、低角速度域における G'' の ω に対する係数よりゼロずり粘度 η_0 は1.3 kPa·sと算出された。さらに、このゲルは架橋点の可逆性により大きな応力緩和を示し、破断に対する自己修復作用を示すなど、化学架橋ゲルとは異なる挙動を示した。これらの成果については2021-23年にかけて6回の学会発表を行っており、年内に論文を投稿する予定である。

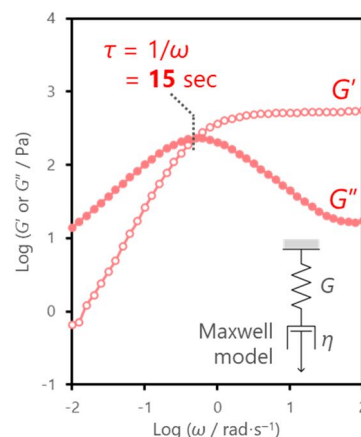


Fig. 7 超分子ポリマーゲル($(\text{Hb}_2\text{-tPEG})_n$)の動的粘弾性。マクスウェル型モデルに基づく緩和挙動が観測された。

(3) Hbを構成単位に含む超分子ポリマーゲルのレオロジー制御

Hbに1/2当量のtPEG(40 kDa)を反応させてワンポット合成した超分子ポリマーゲルに $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ または $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ を加えて、Hbをデオキシ化またはメト化した。動的粘弾性測定により算出された緩和時間 τ は、何も添加しないオキシHbゲルが29 sであったのに対し、メト化すると6 sに減少し、デオキシ化すると390 sに増大した。未修飾Hbのサブユニット間相互作用はメト化により弱まり、デオキシ化により強まることが報告されており(Ip et al., *Biochemistry* 1976, Hensley et al., *JBC* 1975)、 τ の値の大小とよく対応している。架橋点に配置されたHbの状態を添加剤により変化させて解離平衡を制御すれば、ゲルのレオロジーに応答されることが明らかとなった。

カルボニルHbを用いた超分子ポリマーゲルについて、pHを変化させてレオロジー測定を行った。緩和時間 τ は生理的pH付近であるpH 7.5で最大値(120 s)を示した。pH<6.7の低pH領域とpH>8.1の高pH領域において τ は顕著に低下し、pH 10.5では完全にゾル化した。生理的pHから外れるとHbのサブユニットが解離することが報告されており(Huang et al., *PLOS ONE* 2013)、 τ の減少は $\alpha_2\beta_2$ 構造の安定性の低下と関係していると考えられる。塩基性条件下(pH~10)でゾル化した溶液を再び中性付近(pH~8)に戻すとゾル-ゲル転移が進行することが確認され(Fig. 8)、pH変化による可逆なレオロジー制御が達成された。これらの成果についても2023-24年に2回の学会発表を行っており、現在、論文投稿の準備を進めている。

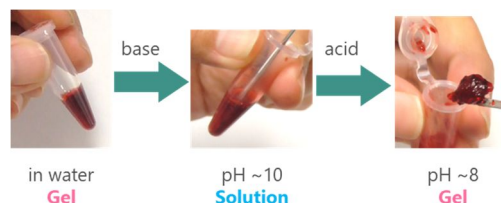


Fig. 8 pH変化を利用した、 $(\text{Hb}_2\text{-tPEG})_n$ の可逆なゾル-ゲル転移。

5. まとめ

超分子重合-固定法(SPF法)を応用して星形構造を持つHbポリマーを合成することを目指し、当初は研究を開始した。しかし、コアとして合成した二環式Hbダイマーが超分子開環重合によりハイドロゲル化する現象を見出したことから、Hbのサブユニット間相互作用を利用した超分子ポリマーゲルの構築と粘弾性制御へと研究を転換した。

まずは星形構造の腕として合成した環状Hbモノマーを用いて、超分子開環重合がエントロピー駆動メカニズムで進行することを、SPF法を応用した平衡状態の定量分析により明らかにした。環が大きいほど重合が進行しやすい傾向は二環式Hbダイマーや多環式Hbオリゴマーにも適用されると考えられ、分子設計に重要な指針を与えた。続いて、二環式Hbダイマーを超分子開環重合し、得られた超分子ポリマーゲルのレオロジーが架橋点に位置する $\alpha_2\beta_2$ 四量体構造の解離平衡に依存して変化することを、添加剤によりHbの状態を変化させることで明らかにした。

今後は、Hbを組み込んだ超分子ポリマーゲルの応用を検討するとともに、星形構造をはじめとする固有の三次元構造を有するHbポリマーのSPF法を用いた創製についても、研究を続けていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 松平 崇, 酒井 宏水	4. 巻 76
2. 論文標題 ヘモグロビンとPEGが結合した巨大な環状モノマーの開環重合	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 化学と工業	6. 最初と最後の頁 261
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Matsuhira Takashi, Sakai Hiromi	4. 巻 22
2. 論文標題 Entropy-Driven Supramolecular Ring-Opening Polymerization of a Cyclic Hemoglobin Monomer for Constructing a Hemoglobin-PEG Alternating Polymer with Structural Regularity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 1944-1954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.1c00061	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 Matsuhira Takashi, Sakai Hiromi	4. 巻 64
2. 論文標題 Artificial oxygen carriers, from nanometer- to micrometer-sized particles, made of hemoglobin composites substituting for red blood cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Particuology	6. 最初と最後の頁 43-55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.partic.2021.08.010	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 松平崇, 山本恵三, 酒井宏水	4. 巻 29(1)
2. 論文標題 超分子重合を利用した人工酸素運搬体の構築	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 人工血液	6. 最初と最後の頁 50-56
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 -

[学会発表] 計9件(うち招待講演 1件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 松平崇 , 酒井宏水
2. 発表標題 ヘモグロビンのサブユニット間相互作用を利用した超分子重合
3. 学会等名 第20回ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takashi Matsuhira , Hiromi Sakai
2. 発表標題 Supramolecular hemoglobin-PEG alternating polymers constructed through non-covalent interactions between subunits
3. 学会等名 The 13th SPSJ International Polymer Conference (IPC2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松平 崇 , 酒井 宏水
2. 発表標題 ヘモグロビンを架橋点に持つ超分子ポリマーゲルの刺激応答性
3. 学会等名 第30回血液代替物学会年次大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松平崇 , 酒井宏水
2. 発表標題 ヘモグロビンのサブユニット間相互作用により架橋された超分子ポリマーゲルの粘弾性スイッチング
3. 学会等名 第35回 高分子ゲル研究討論会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 松平 崇, 酒井 宏水
2. 発表標題 ヘモグロビンを四分岐PEGで分子間架橋した超分子ゲルの合成とレオロジー特性
3. 学会等名 第45回日本バイオレオロジー学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takashi Matsuhira, Hiromi Sakai
2. 発表標題 Rheological properties of supramolecular hydrogel composed of hemoglobin and four-armed PEG
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 松平 崇, 酒井 宏水
2. 発表標題 二個のヘモグロビンが四分岐PEGに結合した二環式モノマーの合成と超分子開環重合による可逆的な自己組織化
3. 学会等名 第29回日本血液代替物学会年次大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松平崇、酒井宏水
2. 発表標題 エントロピー駆動型超分子開環重合を利用したヘモグロビン - PEG交互重合体の合成
3. 学会等名 第70回高分子討論会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松平崇、酒井宏水
2. 発表標題 四分岐PEGを用いたヘモグロビンハイドロゲルの構築
3. 学会等名 第28回血液代替物学会年次大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

奈良県立医科大学 化学教室 https://www.naramed-u.ac.jp/~chem/profile_matsuhira.html 奈良県立医科大学 化学教室 https://www.naramed-u.ac.jp/~chem/profile_matsuhira.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
研究分担者	酒井 宏水 (Sakai Hiromi) (70318830)	奈良県立医科大学・医学部・教授 (24601)	

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