

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：34416

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25282147

研究課題名(和文) 生分解性インジェクタブルポリマーを用いたDDS製剤のフィージビリティ研究

研究課題名(英文) Feasibility study of DDS formulation using biodegradable injectable polymers

研究代表者

大矢 裕一(OHYA, Yuichi)

関西大学・化学生命工学部・教授

研究者番号：10213886

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：その溶液を体温へと加温するとゾル状態からゲルへと転移する、生分解性インジェクタブルポリマー(IP)はDDSや再生医療等への応用が期待されている。本研究では、凍結乾燥による粉末化が可能で、瞬時に溶解でき臨床現場での用時調製が容易な生分解性IPシステムを開発し、それを用いてタンパク質の徐法製剤を開発した。また、これまでの温度応答性IPシステムでは、体内注入後のゲルが高度に湿潤な環境下ではゾルに戻ってしまうという問題があり、これを解決するため、温度に応答してゲル化したのちに化学架橋が進行して不可逆的なゲルを形成し、水溶液中に放置しても長時間ゲル状態を維持するIPシステムを開発することに成功した。

研究成果の概要(英文)：Biodegradable injectable polymers (IPs), which exhibit so-to-gel transition in response to temperature increase, are expected to be applied for biomedical materials such as drug delivery system or tissue engineering. In this study, we developed biodegradable IP systems showing powder morphology after freeze-drying and rapid solubilization, to enable rapid on-site preparation of IP formulation at clinical scene. We then succeeded to provide IP formulation exhibiting sustained release of protein drug. On the other hand, previously reported biodegradable IP systems can easily go back to sol state in the presence much amount of water such as intraperitoneal space. To solve this problem, we also developed IP systems which exhibit irreversible gelation by covalent cross-linking after gelation in response to temperature increase. The IP systems showed longer duration of gel state in aqueous solution.

研究分野：機能性高分子化学

キーワード：インジェクタブルポリマー ドラッグデリバリー 薬物徐放 ゾルゲル転移 生分解性

1. 研究開始当初の背景

ある種のポリマー水溶液は、低温ではゾル状態で、温度上昇に伴いゲル状態となるゾル-ゲル転移を示す。中でも、室温と体温の間にゾル-ゲル転移温度を有し、生分解性を示すものは、注射により体内に容易に注入でき、その場でゲル化するインジェクタブルポリマー(IP)として期待されている。例えば、ポリ(乳酸-グリコール酸)(PLGA)とPEGからなるトリブロック共重合体(PLGA-PEG-PLGA)等、脂肪族ポリエステルとPEGからなるブロック共重合体は、温度応答型ゾル-ゲル転移を示す。従来の生分解性IPの問題点の一つは、ゲル状態での力学的強度が低いことであったが、我々はこの点に関して既に分岐構造化による解決策を見出している¹⁾。

従来の生分解性IPの多くは常温で粘濁な液体であり、生理食塩水に溶解させるのに非常に時間を要する(8時間以上)ため、医療従事者が臨床現場で用時調製することが困難である。また溶液状態では加水分解するため、長期保存安定性に問題があり、あらかじめ溶液として出荷・保存することも現実的ではない。我々は簡便に合成できるPLGA-PEG-PLGAを用いて、凍結乾燥による固体化が可能で短時間で水に溶解する製剤の開発を行い、スクロース等を添加すると、凍結乾燥・粉末化が可能となり、溶解時間も著しく短縮できる(約2時間)ことを見出している。

2. 研究の目的

(1) 即時調製可能なIPの開発

第一の目的は、これまでの生分解性IPが、水に溶解するのに数時間~数日を要し、臨床現場で即時調製できない問題を解決することである。生分解性IPの好ましい性質を保持しつつ、凍結乾燥により粉末化でき、固体状態で保存が可能で保存安定性に優れ、短時間で水(溶液)に溶解が可能なIPシステムの開発を行った。粉末状態の試料に水を加えて1分以内で溶解し、注射器の針と滅菌フィルターを容易に通過する低粘性の溶液となることを目標とした。

(2) 薬物徐放インジェクタブル製剤の開発

第二の目的は、薬剤としてタンパク質を内包したIP製剤を調製し、その有効性を明らかにすることである。当初目的としては、骨形成誘導タンパク質Bone Morphogenetic Protein-2(BMP-2)を含有する製剤を開発し、骨再生誘導能を評価する予定であったが、協力企業(株)オステオファーマの事情により、この方向での研究が不可能となったため、タンパク質性医薬品を含む一般薬物全般に対象を広げ、徐放性製剤開発を行った。

(3) 不可逆的ゲル化型温度応答性IPの開発

従来の生分解性IPゲルは可逆的な非共有結合による物理架橋ゲルであり、周囲に水が豊富に存在する場合、平衡によりゾル化するためゲル状態の維持期間が短いという欠点がある。このため、腹腔内などの湿潤環境下においてゲル状態を維持する期間の延長が課題

である。本研究では、温度が上昇時に物理架橋に加えて化学架橋を形成する温度応答型IP製剤を開発し、湿潤環境下でのゲル状態の維持期間の延長を試みた。

3. 研究の方法

(1) ε-カプロラクトンとグリコール酸との共重合体(PCGA)とPEGとのトリブロック共重合体(PCGA-*b*-PEG-*b*-PCGA:CP-OH)を合成し、これが乾燥状態で粉末性状を示す事を確認した。このCP-OHに種々の添加物に加え、水溶液調製後に凍結乾燥し、サンプル性状や溶解時間、添加物がゲル化科挙動に与える影響等について検討した。

(2)上記IP製剤をタンパク質性薬物徐放デバイスとして評価するため、ペプチドホルモンGLP-1を選択し、CP-OHゲルからの放出挙動を*in vitro*で検討した。また、ラットに皮下注射してGLP-1内包CP-OHゲルを形成させ、血中濃度推移をELISA法により追跡した。

一方、水溶性低分子薬物の場合には、早期に薬物放出起こるという問題がある。そこで、IPゲル中に薬物を物理的に内包するのではなく、共有結合でIPに結合したIP型高分子プロドラッグを開発した。直鎖型ブロック共重合体では、薬物結合箇所は分子の両末端のみに限定されるため、グラフト共重合体型IPを使用した。温度応答性グラフト型IPであるP(GD-DL-LA)-*g*-PEGの側鎖の残存カルボキシル基に、水溶性のモデル薬物としてレボフロキサシン(LEV)を結合したコンジュゲート[P(GD-DL-LA)-*g*-PEG/LEV]を合成し、その温度応答性ゾル-ゲル転移やゲルの力学強度、薬物放出について検討した。

(3)CP-OHの両末端の水酸基をスクシンイミド基に変換したCP-OSuを合成した。これとCP-OHを混合した溶液と水溶性ポリアミン水溶液を混合した製剤を調製した。この製剤は、温度上昇に伴うゲル化時にOSu基とNH₂基が反応して、共有結合による化学架橋を生起できる。OSu基は室温においてミセルコアに存在するため、水相のポリアミンとは反応せず、温度上昇に伴いコア部が露出して凝集する際にNH₂基と反応し、化学架橋を形成する。CP-OHの両末端水酸基をCOOH基に変換した後にNHS, DCC, DMAPと反応させ、CP-OSuを得た。ポリアミンであるPolylysine(PLys, MW=1,000-5,000)水溶液とCP-OSu/CP-OH水溶液を混合し、温度応答性ゾル-ゲル転移挙動および水中に放置した後のゲル状態の維持期間を調査した。

4. 研究成果

(1)CP-OHにPBSを加え、加熱して溶解・冷却して得たポリマー水溶液の温度応答性ゾル-ゲル転移挙動を調べた。30wt%水溶液は、約32°Cでゲル化した。ポリマー水溶液を凍結乾燥すると綿状固体が得られた。この綿状固体にPBSを加えて攪拌したところ、凝集物の無いシリンジ通過可能な懸濁液を得るのに約10分間を要した。次に、この綿状固体の再分散性を高めるため、凍結乾燥時にPEGなどを添

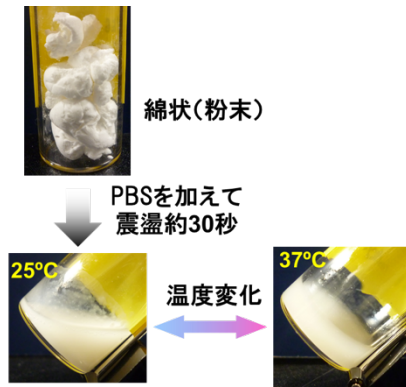


図1 PEG 添加 CP-OH の凍結乾燥後の写真(綿状) および PBS 添加後の溶解性と温度応答性ゲル化

加し、得られた綿状固体に PBS を加えて均一な懸濁液が得られるまでに要する時間を検討した。PEG を添加した場合、約 30 秒攪拌することで目視可能な凝集物の無いシリンジを通過可能な白色懸濁液が得られた(図1)。得られた PEG 添加 CP-OH 懸濁液(30wt%)のゲル化挙動をレオメーターにより調査した結果、加熱溶解して調製したポリマー水溶液のゲル化温度は約 28°C であるのに対し、PEG 添加ポリマー懸濁液のゲル化温度は約 32°C であり、やや転移温度が高くなるものの室温と体温との間でゲル化する性質は保持されていることが確認された²⁾。

(2) GLP-1 内包 CP-OH ゲルからの、*in vitro* における薬物放出では、約 4 日間に渡る徐放が観測された。ラット皮下に GLP-1 を含むポリマー溶液を注射しゲル化させ、血中濃度を追跡したところ、初期の急激な濃度上昇が抑制され、直接投与した場合に比較して長期間血中濃度を維持できることが分かった。

P(GD-DL-LA)-g-PEG/LEV の水溶液は P(GD-DL-LA)-g-PEG 水溶液と同様に室温ではゾル状態で、10wt%以上の濃度でゲルを形成した。各ポリマーの 20wt%水溶液のレオメーター測定を行ったところ、37°C における G'値は 1,600 Pa 程度で力学強度やゲル化温度は LEV を結合していない場合と同程度の値であり、LEV の結合による大きな影響は認められなかった。次に P(GD-DL-LA)-g-PEG/LEV ヒドロ

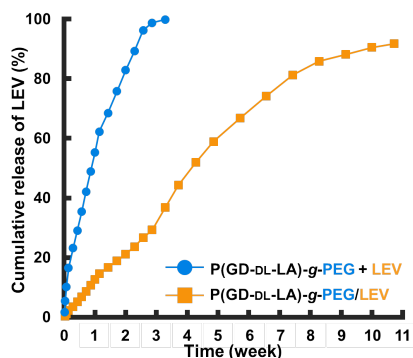


図2 LEV を共有結合したグラフト型 IP : P(GD-DL-LA)-g-PEG/LEV および物理的に LEV を内包した P(GD-DL-LA)-g-PEG ゲルからの LEV 放出挙動

ゲルから LEV のリリースを観察した(図2)。その結果、P(GD-DL-LA)-g-PEG/LEV ヒドロゲルは PBS 中で約 10 週間にわたって持続的に LEV を放出し、P(GD-DL-LA)-g-PEG ゲルに LEV を直接内包した場合に比べて顕著にリリース速度を抑制できることが分かった。

(3) CP-OH と CP-OSu の 1:1 の混合物水溶液のゲル化温度は、約 34°C であった。CP-OH/CP-OSu 混合物溶液と PLys 溶液を 25°C で溶液同士を混合したのみではゲル化は起こらず、37°C に加熱すると約 1 分でゲル化した(図3)。さらに、そのゲルを冷却してもゲル状態を維持していた。このことから、この系のゲル化が不可逆的であり、温度上昇に伴うゲル化の際に化学結合を形成したことが示された。このゲルを PBS に浸漬して 37°C に保ち、経時的にゲル状態を維持しているかを調査した。その結果、PLys もしくは CP-OSu を含まない CP-OSu/CP-OH 水溶液や CP-OH/PLys 混合水溶液が 1 日以内でゾル化したのに対し、PLys を混合した場合には 11 日間ゲル状態を維持していた。また、分子量の異なる PLys や末端にアミノ基を有する 4 分岐 PEG (4arm-PEG-NH₂) を添加した場合にも、同様の現象が認められた。これらの結果より、CP-OH と CP-OSu の混合溶液に対して、適当な水溶性ポリアミン溶液を混合することにより、温度にตอบสนองして不可逆的ゲルを形成し、水中でのゲル状態の維持期間を著しく延長できることが示された。

CP-OH+PLys5k



CP-OH/CP-OSu+PLys5k

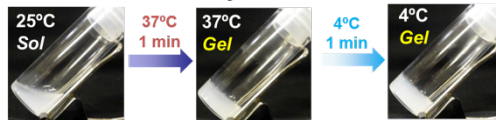


図3 温度にตอบสนองして共有結合を形成し不可逆的にゲル化する IP 製剤 (上) CP-OSu を含まない IP、および(下) CP-OSu とポリアミンを混合した溶液の温度にตอบสนองしたゲル化と冷却後のゲルの可逆性(不可逆性)

<引用文献>

- 1) K. Nagahama, A. Takahashi, Y. Ohya, *React. Funct. Polym.*, **73**, 979-985 (2013).
- 2) Y. Yoshida, A. Takahashi, A. Kuzuya, Y. Ohya, *Polym. J.*, **46**, 632-635 (2014)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

1. H. Tsuji, K. Tamai, T. Kimura, A. Kubota, A. Takahashi, A. Kuzuya, Y. Ohya, *Stereocomplex-and Homo-crystallization of Blends from 2-Armed Poly(L-lactide) and Poly(D-lactide) with Identical and Opposite Chain Directional Architectures and of 2-Armed Stereo Diblock Poly(lactide), Polymer,*

- 査読有, Vol. 96, 2016, pp.167-181, DOI: 10.1016/j.polymer.2016.04.049
2. Y. Han, A. Hara, A. Kuzuya, R. Watanabe, Y. Ohya, A. Konagaya, Automatic Recognition of DNA Pliers in Atomic Force Microscopy Images, *New Generation Computing*, 査読有, 33(3), 2015, pp. 253-270, DOI:10.1007/s00354-015-0305-4
 3. 大矢 裕一, DDS に使われる材料, *日本防衛防衛学会誌*, 査読無, Vol. 43, 2015, pp. 41-48,
 4. A. Takahashi, M. Umezaki, Y. Yoshida, A. Kuzuya, Y. Ohya, A Macromolecular Prodrug-type Injectable Polymer Composed of Poly(Depsipeptide-co-lactide)-g-PEG for Sustained Release of Drugs, *Polymers for Advanced Technology*, 査読有, Vol. 25(11), 2014, pp. 1226-1233, DOI:10.1002/pat.3265
 5. Y. Yoshida, A. Takahashi, A. Kuzuya, Y. Ohya, Instant Preparation of Formulation for Biodegradable Injectable Polymers Exhibiting Temperature-responsive Sol-gel Transition, *Polymer Journal*, 査読有, Vol. 46(9), 2014, pp. 632-635, DOI: 10.1038/pj.2014.30
 6. A. Takahashi, M. Umezaki, Y. Yoshida, A. Kuzuya, Y. Ohya, The Effects of Molecular Structure on Sol-to-gel Transition of Biodegradable Poly(Depsipeptide-co-lactide)-g-PEG Copolymers, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 査読有, Vol. 25(5), 2014, pp. 444-454, DOI: 10.1080/09205063.2013.869150
 7. 大矢 裕一, 医療用途を目指した温度応答型スマートポリマーの設計, *機能材料*, 査読無, Vol. 33(8), 2013, pp. 42-49,
 8. K. Nagahama, A. Takahashi, Y. Ohya, Biodegradable Polymers Exhibiting Temperature-responsive Sol-gel Transition as Injectable Biomedical Materials, *Reactive and Functional Polymers*, 査読有, Vol. 73(7), 2013, pp. 979-985, DOI: 10.1016/j.reactfunctpolym.2012.11.003
- [学会発表] (計 39 件)
- 1 Y. Ohya, Y. Yoshida, K. Kawahara, A. Kuzuya, Biodegradable Injectable Polymer Systems Forming Covalent Hydrogel in Response to Temperature, 251st American Chemical Society National Meeting & Exposition, 2016 年 3 月 17 日, San Diego (USA)
 - 2 Y. Ohya, Y. Yoshida, S. Mitsumune, A. Takahashi, A. Kuzuya, Biodegradable Injectable Polymer Formulation Exhibiting Temperature-responsive Irreversible Sol-gel Transition by Covalent Bonds Formation, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, 2015 年 12 月 18 日, Hawaii (USA)
 - 3 吉田 泰之, 葛谷 明紀, 大矢 裕一, マイケル付加による不可逆的ゲル化を示す温度応答型インジェクタブルポリマーの開発, 第37回日本バイオマテリアル学会大会, 2015 年 11 月 10 日, 京都テルサ(京都府)
 - 4 川原 佳祐, 吉田 泰之, 光宗 信太朗, 市川 慎也, 葛谷 明紀, 大矢 裕一, 湿潤状態でゲル状態を維持する温度応答型生分解性インジェクタブルポリマー製剤の開発, 第37回日本バイオマテリアル学会大会, 2015 年 11 月 9 日, 京都テルサ(京都府)
 - 5 Y. Ohya, Design of Biodegradable Injectable Polymer Systems or Medical Application, The 11th International Conference on Advanced Polymers via Macromolecular Engineering, 2015 年 10 月 22 日, Pacifico Yokohama (Kanagawa) (招待講演)
 - 6 Y. Yoshida, A. Kuzuya, Y. Ohya, Temperature-responsive Sol-gel Transition Polymer Formulation Enable Quick Dissolution, The 11th International Conference on Advanced Polymers via Macromolecular Engineering, 2015 年 10 月 19 日, Pacifico Yokohama (Kanagawa)
 - 7 Y. Ohya, Preparation of Biodegradable Injectable Polymer Formulation Exhibiting Temperature-responsive Sol-gel Transition Convenient at Clinical Scene, International Science & Nature Congress 2015, 2015 年 9 月 22 日, Kuala Lumpur(Malaysia) (招待講演)
 - 8 吉田 泰之, 川原 佳祐, 光宗 信太朗, 市川 慎也, 稲本 健汰, 葛谷 明紀, 大矢 裕一, 生理的環境に反応して共有結合ゲルを形成する新規インジェクタブルポリマー製剤の開発, 第 64 回高分子討論会, 2015 年 9 月 17 日, 東北大学(宮城県)
 - 9 Y. Ohya, Y. Yoshida, A. Takahashi, A. Kuzuya, Biodegradable Temperature-responsive Injectable Polymer Formulation Convenient at Clinical Scene, 27th European Conference on Biomaterials, 2015 年 9 月 3 日, Krakow (Poland)
 - 10 川原 佳祐, 吉田 泰之, 光宗 信太朗, 市川 慎也, 葛谷 明紀, 大矢 裕一, 温度に反応して共有結合ゲルを形成する生分解性インジェクタブルポリマーシステムの開発, 日本バイオマテリアル学会 第 10 回関西若手研究発表会, 2015 年 8 月 5 日, 関西大学(大阪府)
 - 11 吉田 泰之, 川原 佳祐, 光宗 信太朗, 市川 慎也, 向井 智和, 葛谷 明紀, 大矢 裕一, 温度に反応して不可逆的ゲル化を示す生分解性インジェクタブルポリマー製剤の開発, 第 44 回医用高分子シンポジウム, 2015 年 7 月 28 日, 産業技術総合研究所 臨海副都心センター(東京都)

- 12 川原 佳祐, 吉田 泰之, 光宗 信太朗, 向井 智和, 葛谷 明紀, 大矢 裕一, 不可逆的なゲル化を示す温度応答型生分解性インジェクタブルポリマー製剤の開発, 第64回高分子学会年次大会, 2015年5月27日, 札幌コンベンションセンター (北海道)
- 13 Y. Ohya, Y. Yoshida, S. Mitsumune, A. Takahashi, A. Kuzuya, Quick Preparation of Biodegradable Injectable Polymer Formulation Exhibiting Temperature-responsive Sol-gel Transition, The 5th Asian Biomaterials Congress, 2015年5月7日, Taipei (Taiwan)
- 14 Y. Ohya, Biodegradable Thermo-gelling Polymers, Design and Application as Injectable Medical Devices, The 2015 Symposium for the Promotion of Applied Research Collaboration in Asia, 2015年2月10日, Taipei (Taiwan) (招待講演)
- 15 Y. Yoshida, A. Kuzuya, Y. Ohya, Conventional Control of Gel-forming pH Region of Biodegradable Temperature-responsive Injectable Polymers, The 10th SPSJ International Polymer Conference, 2014年12月5日, Tsukuba International Congress Center (Ibaraki)
- 16 A. Takahashi, M. Umezaki, Y. Yoshida, A. Kuzuya, Y. Ohya, Development of a Macromolecular Prodrug-type Injectable Polymer System Exhibiting Temperature-responsive Sol-gel Transition and Sustained Drug Release, The 10th SPSJ International Polymer Conference, 2014年12月5日, Tsukuba International Congress Center (Ibaraki)
- 17 Y. Ohya, M. Umezaki, Y. Yoshida, A. Takahashi, A. Kuzuya, Design of Graft-copolymer-type Biodegradable Injectable Polymers Exhibiting Temperature-responsive Sol-gel Transition for Biomedical Application, The 10th SPSJ International Polymer Conference, 2014年12月3日, Tsukuba International Congress Center (Ibaraki)
- 18 吉田 泰之, 葛谷 明紀, 大矢 裕一, 末端に荷電基を有する温度応答型生分解性インジェクタブルポリマーの混合によるゲル化 pH の制御, 第36回日本バイオマテリアル学会大会, 2014年11月18日, タワーホール船堀 (東京都)
- 19 A. Takahashi, M. Umezaki, Y. Yoshida, A. Kuzuya, Y. Ohya, Design of Biodegradable Graft Copolymers Exhibiting Temperature-responsive Sol-gel Transition as Injectable Biomedical Materials, Polymer Networks Group Meeting & Gel Symposium 2014, 2014年11月14日, The University of Tokyo (Tokyo)
- 20 Y. Ohya, Y. Yoshida, A. Takahashi, M. Umezaki, A. Kuzuya, Instant Preparation Biodegradable Injectable Polymer Formulation Exhibiting Temperature-responsive Sol-gel Transition, Polymer Networks Group Meeting & Gel Symposium 2014, 2014年11月14日, The University of Tokyo (Tokyo)
- 21 吉田 泰之, 葛谷 明紀, 大矢 裕一, ゲル化する pH 領域を簡便に調整できる温度応答型生分解性インジェクタブルポリマー製剤の開発, 第63回高分子討論会, 2014年9月24日, 長崎大学 (長崎県)
- 22 Y. Ohya, M. Umezaki, Y. Yoshida, A. Takahashi, A. Kuzuya, Design of Drug-immobilized Poly(lactide-graft-Poly(ethylene glycol)) as a Temperature-responsive Injectable Polymer for Controlled Release of Low-molecular-weight Water Soluble Drugs, 26th Annual Conference European Society for Biomaterials, 2014年9月3日, Liverpool (UK)
- 23 Y. Ohya, M. Umezaki, A. Takahashi, A. Kuzuya, Design of Biodegradable Graft-copolymers Exhibiting Temperature-responsive Sol-gel Transition as Injectable Polymers for Minimally Invasive Therapy, 9th International Symposium in Science and Technology at Cheng Shiu University 2014, 2014年8月19日, Kaohsiung (Taiwan)
- 24 吉田 泰之, 黒田 茉優, 野堀 恭平, 山木 明, 武田 修治, 葛谷 明紀, 大矢 裕一, 温度応答型生分解性インジェクタブルポリマーゲルからのペプチド性薬物放出挙動, 第30回日本 DDS 学会学術集会, 2014年7月31日, 慶應義塾大学 (東京都)
- 25 吉田 泰之, 葛谷 明紀, 大矢 裕一, 臨床現場で即時利用可能な温度応答型生分解性インジェクタブルポリマー製剤の開発, 第43回医用高分子シンポジウム, 2014年7月28日, 産業技術総合研究所 臨海副都心センター (東京都)
- 26 Y. Ohya, Y. Yoshida, M. Umezaki, A. Takahashi, A. Kuzuya, Development of Biodegradable Injectable Polymer Formulations Exhibiting Temperature-responsive Sol-gel Transition for Biomedical Application, NIMS Conference 2014, 2014年7月3日, Tsukuba International Congress Center (Ibaraki) (招待講演)
- 27 吉田 泰之, 葛谷 明紀, 大矢 裕一, pH と温度に応答してゲル化する生分解性ゾル-ゲル転移ポリマーの調製と機能化, 第60回高分子研究発表会 (神戸), 2014年7月25日, 兵庫県民会館 (兵庫県)
- 28 吉田 泰之, 葛谷 明紀, 大矢 裕一, 末端に荷電基を導入した温度応答型生分解性高分子のゾル-ゲル転移挙動に及ぼす静電相互作用の影響, 第63回高分子学会年次大会, 2014年5月30日, 名古屋国際会議場 (愛知県)

- 29 光宗 信太朗, 吉田 泰之, 北村 拓朗, 高橋 明裕, 葛谷 明紀, 大矢 裕一, 乾燥状態において粉末性状を示すグラフト共重合体温度応答性インジェクタブルポリマー, 第 63 回高分子学会年次大会, 2014 年 5 月 29 日, 名古屋国際会議場(愛知県)
- 30 Y. Ohya, Y. Yoshida, A. Takahashi, A. Kuzuya, Instant Preparation of Biodegradable Injectable Polymer Formulation Exhibiting Temperature-responsive Sol-gel Transition, Society for Biomaterials 2014 Annual Meeting & Exposition, 2014 年 4 月 18 日, Denver (USA)
- 31 Y. Ohya, Y. Yoshida, A. Takahashi, A. Kuzuya, Quick Preparative Method and Formulation for Biodegradable Injectable Polymers Exhibiting Temperature-responsive Sol-gel Transition, 247th ACS National Meeting & Exposition, 2014 年 3 月 18 日, Dallas (USA) (招待講演)
- 32 吉田 泰之, 高橋 明裕, 葛谷 明紀, 大矢 裕一, 両親媒性生分解性ブロック共重合体の温度応答型ゾル-ゲル転移挙動に及ぼす荷電基および静電相互作用の影響, 第 35 回日本バイオマテリアル学会大会, 2013 年 11 月 26 日, タワーホール船堀(東京都)
- 33 吉田 泰之, 高橋 明裕, 葛谷 明紀, 大矢 裕一, 温度応答型生分解性インジェクタブルポリマーの機能化と利便性向上, 第 62 回高分子討論会, 2013 年 9 月 11 日, 金沢大学(石川県)
- 34 吉田 泰之, 高橋 明裕, 葛谷 明紀, 大矢 裕一, pH および温度に応答する分散性を向上した生分解性インジェクタブルポリマーの調製, 日本バイオマテリアル学会第 8 回関西若手研究発表会, 2013 年 8 月 31 日, 大阪大学(大阪府)
- 35 Y. Yoshida, A. Takahashi, A. Kuzuya, Y. Ohya, Rapid Preparation Biodegradable Polymer Suspension Exhibiting Temperature-responsive Sol-gel Transition, 8th International Symposium in Science and Technology at Kansai University 2013, 2013 年 8 月 23 日, Kansai University (Osaka)
- 36 吉田 泰之, 高橋 明裕, 葛谷 明紀, 大矢 裕一, 臨床現場での用事調製を目的とした温度応答型生分解性インジェクタブルポリマー製剤の溶解操作性の改善, 第 42 回医用高分子シンポジウム, 2013 年 7 月 29 日, 産業技術総合研究所 臨海副都心センター(東京都)
- 37 Y. Yoshida, A. Takahashi, A. Kuzuya, Y. Ohya, Temperature-responsive Sol-gel Transition Polymer Formulation Enables Solidification and Rapid Dissolution, The 4th Asian Biomaterials Congress, 2013 年 6 月 29 日, Kowloon Peninsula (Hong Kong)
- 38 吉田 泰之, 高橋 明裕, 葛谷 明紀, 大矢 裕一, 臨床現場で即時調製できる溶解性

を改善したインジェクタブルポリマー製剤, 第 62 回高分子年次大会, 2013 年 5 月 29 日, 国立京都国際会館(京都府)

- 39 北村 拓朗, 梅崎 雅也, 高橋 明裕, 葛谷 明紀, 大矢 裕一, 温度応答性ゾル-ゲル転移挙動を示す薬物結合 PEG グラフト化デブシペプチド-乳酸共重合体の薬物徐放デバイスとしての応用, 第 62 回高分子年次大会, 2013 年 5 月 29 日, 国立京都国際会館(京都府)

〔図書〕(計 8 件)

- 1 大矢 裕一, 化学同人, CSJ カレントレビュー24『化学で医療・診断・創薬の革新を目指す』, 2016, 印刷中
- 2 Y. Ohya 他, Springer, Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials, 2016, 2617 (139-145)
- 3 Y. Ohya 他, Elsevier, Biomaterials Nanoarchitectonics, 2016, 362 (47-57)
- 4 大矢 裕一 他, シーエムシー出版, 進化する医療用バイオベースマテリアル, 2015, 272 (1-12, 235-243)
- 5 大矢 裕一 他, NTS 出版, ゲルテクノロジーハンドブック, 2014, 908 (764-768)
- 6 大矢 裕一 他, サイエンス&テクノロジー, 生体適合性制御と要求特性掌握から実践する高分子バイオマテリアルの設計・開発戦略~モノマー(いち)からデザインするバイオインターフェースと上市までの道筋~, 2014, 432 (51-73)
- 7 大矢 裕一 他, 技術情報協会, 技術シーズを活用した研究開発テーマの発掘, 2013, 854 (667-676)
- 8 大矢 裕一 他, 技術情報協会, 体内埋め込み医療材料の開発とその理想的な性能・デザインの要件, 2013, 440 (382-386)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 1 件)

名称: 温度応答性を有する生分解性ポリマー組成物及びその製造方法

発明者: 大矢裕一, 吉田泰之, 川原佳祐, 高橋明裕, 葛谷明紀

権利者: 関西大学

種類: 特許

番号: 特願 2015-71185

出願年月日: 2015.3.31

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大矢 裕一 (OHYA, Yuichi)

関西大学・化学生命工学部・教授

研究者番号: 1 0 2 1 3 8 8 6