

戦略的創造研究推進事業 CREST

研究領域「医療に向けた化学・生物系分子を利用した

バイオ素子・システムの創製」

研究課題「遺伝子ベクターとして機能するナノ構造

デバイスの創製」

研究終了報告書

研究期間 平成13年12月～平成19年3月

研究代表者：片岡一則

(東京大学大学院工学系研究科・
医学系研究科 教授)

1 研究実施の概要

生体系においては、リボソームに代表されるように生体高分子が的確に自己組織化した数十ナノメートルスケールの超分子構造デバイス(ナノ構造デバイス)が数多くみられ、環境に呼応した動的構造変化を通じて重要な生体機能の一翼を担っている。このようなナノ構造デバイスの多くは、細胞や組織の中の定められた場所に位置し、ナノ構造デバイス相互の有機的連携の元に高度にシンクロナイズした機能を発現しているが、一方においては、特定の場所に留まるのではなく、生体中を自由に移動し、合目的的な物質輸送や化学情報の伝達に関与する構造デバイスも知られている。このナノ運搬体(nano-vehicle)ともいえる超分子構造デバイスの内で、特に遺伝情報の宿主細胞への伝達という観点から興味深いシステムがウィルスである。

ウィルスには多くの種類があるが、いずれにおいても、コンパクトな形態をとるDNA あるいはRNAのまわりをカプシドと呼ばれるタンパク質が規則正しく覆い、場合によっては、さらにエンベロープと呼ばれる脂質二分子膜を主体とする膜構造が最表層に位置するという精緻なナノ組織構造を形成している。この構造は静的(static)なものではなく、外部環境の変化に追随してダイナミックに変化し、適切な宿主細胞へのターゲティングを成就させることに役立っている。すなわち、宿主である生体に侵入したウィルスは、まず、生体の異物認識メカニズムを巧みに回避しつつ(ステルス機能)、体内を移動して組織に浸透し(組織浸透機能)、標的宿主細胞を認識してその表面に結合する(標的認識機能)。続いて、エンドサイトーシスによって細胞へ取り込まれる過程において、細胞内エンドソームにおけるpH低下をトリガーとする動的な構造変化を通じて膜融合を生起せしめ(細胞内環境応答機能)、さらには、細胞質中を移動して核へと到達し(核移行機能)、核膜孔から核内へと侵入してカプシド構造の解離に基づいてウィルス遺伝子を核内に放出する(エフェクター機能)。

この一連のダイナミックな動きは、環境変化の的確なセンシング、それに続く構造変化というプロセッシング、そして、細胞内の定められたポジションにおける遺伝子放出というエフェクター機能を併せ持つインテリジェント型超分子構造デバイスと呼ぶにふさわしいものである。ウィルスのこのような特徴に着目して、これを治療用遺伝子のベクターとして活用する試みも、既に臨床応用を含めて世界中で広く行われつつあるが、一方においては、生体由来系であるが故の欠点として、ウィルスを遺伝子ベクターとして用いることに対する安全性や生産性に大きな疑問も投げかけられている。遺伝子治療が特殊な治療法という範疇から広範囲の疾患に適用可能な普遍的な治療法へと脱皮していくためには、ウィルスベクターの持つ優れたインテリジェント性を備えた合成ベクターの登場が必須であるといえよう。

本研究のコンセプトは、ウィルスの機能と構造に学びつつ、合成高分子や脂質分子の的確な自己組織化を通じて、ウィルスの宿主細胞への感染機能を模したナノ構造デバイスを構築し、さらには、天然の核酸医薬を越える機能性人工核酸の搭載、遺伝子以外の薬物やセンサー物質を標的細胞に

送達するといった、いわば天然のウィルス機能を超越するインテリジェント・ナノ構造デバイスを創製することである。このような「インテリジェント・ナノ構造デバイス」は、ウィルスベクターに代わる安全でかつ高機能の合成ベクターとして遺伝子治療分野において広範な応用が期待出来るとともに、数々の知的資産の形成を通じて新産業の育成にも貢献することが確信される。繊細で高度な機能を有し、かつ、時間的・空間的に制約の多い環境である人間の体に優しく作用し、検出(センサー機能)→診断(プロセッサ機能)→治療(エフェクター機能)を一体として成し遂げるナノ構造デバイスの創製は、QOLに優れた医療の実現を通じて人類を多くの難病から救うとともに、健康的な生活を保障し、もって社会に大きく貢献することが強く期待される。また、微妙な環境変化に適切に追従した動的構造変化を通じて、狙った細胞内に様々なエフェクター分子を送り込むナノ構造デバイスは、分子ナノマシンであるともいえ、それ自体バイオ超分子化学の新分野を開拓するものであるが、さらには、化学的細胞機能制御の実現を通じて細胞生物学をはじめとする生物科学分野全体に対しても大きなインパクトを与えることが確実である。

このような目的を達成するため本研究においては、遺伝子を内包する高分子ミセル型と多機能性エンベロープ型の2種類のナノ構造デバイスの創製を目指し、高分子ミセルの構成要素であるブロック共重合体やエンベロープを構成する脂質膜へのインテリジェント機能の創り込み、内包する遺伝子や機能性核酸などの最適化を、化学的な特性解析から始まり、細胞実験、動物実験を通して検証していく手法を採用した。この研究を展開するため、高分子ミセルによるDDSの専門家である片岡(東京大学)の他、脂質分子集合体の専門家である北海道大学の原島秀吉教授、生体適合性高分子合成の専門家で東京理科大学に在籍していた長崎幸夫助教授(東京理科大学教授を経て、現在は筑波大学教授)、機能性核酸の有機合成の専門家である九州大学の佐々木茂貴助教授(現同大学教授)の参画を得て研究を開始させた。

研究目的を効率的に達成するための手法としては、全研究期間を4つのステージに分け、各ステージの達成目標や参画グループが担当する研究項目を明確に設定すると共に、全研究期間に渡り年2回のチーム内ミーティングを開催し、それぞれの研究項目の進捗状況やグループ間の連携を図りながら研究を推進した。具体的には、1年目の平成13年度を第1ステージとして、戦略目標達成のためのプラットフォーム構築に重点を置くと共に、細胞内動態などを中心に生物機能評価解析のための基盤を整備した。2年目の平成14年度は第2ステージに当たり、基本コンセプトの検証とインテリジェント機能の創り込みを主として株化細胞レベルにて展開するとともに、研究をさらに加速させるため臨床医との協力体制も整えた。3年目と4年目の平成15、16年度は第3ステージにあたり、最終段階であるin vivo評価系への準備を万全とするため、分裂細胞及び非分裂細胞による評価系を確立した。また、様々な疾患モデル系への適応の検討を開始した。5年目、6年目の平成17、18年度は最終第4ステージであり、高分子ミセル型と多機能性エンベロープ型の2種類のナノ構造デバイスをin vivoレベルで

評価すると共に、両者を融合させたより高機能のデバイス構築にも取り組んだ。以下に、各年度で設定した研究項目について概要を述べる。

本プロジェクトの1年目である平成13年度においては、今後の効率的な研究推進に備えて、主要備品や設備の導入を重点的に行うとともに、戦略目標達成に向けてのプラットフォーム構築のための基盤整備を推進した。すなわち、①細胞内動態解析を行う培養細胞系におけるナノ構造デバイス取り込み能評価や遺伝子発現活性評価法開発に着手するとともに、②センシング→プロセッシング→エフェクター活性という一連の動作を的確に行うインテリジェント機能をナノ構造デバイスに付与させるための新規ブロック共重合体の合成経路の開発、ならびに③デバイスに搭載する機能性核酸として、2本鎖形成クロスリンク反応を可能にする機能性核酸前駆体を設計・合成し、官能基転移反応の分子設計を行った。

2年目の平成14年度においては、13年度に引き続き、戦略目標達成に向けてのプラットフォーム構築として細胞内環境応答機能を的確に捉えるための新規方法論の開発を行うとともに、高分子ミセル型ならびにエンベロープ型ナノ構造デバイスへのインテリジェント機能の創り込みを推進した。すなわち、①レーザー共焦点顕微鏡の活用による単一細胞内における蛍光エネルギー移動計測法の開発ならびに細胞内ナノ構造デバイス分布の定量的評価法の確立、②細胞内還元環境あるいはエンドソーム内低pH環境下で内包DNAを放出する環境応答機能のデバイスへの創り込み、③優れたエフェクター機能達成のための機能性核酸設計、④エンドソームから細胞質へのスムーズな移行を達成するためのソーティング素子の探索、⑤ナノ構造デバイス内部におけるDNA分子の凝縮状態の評価、という主要5項目に関してグループ内の緊密な連携の元、系統的な研究を実施した。また、次年度以降の本格的なin vivo展開に備えて、臨床研究機関との間での共同研究体制の確立を行った。

3年目の平成15年度においては、14年度に引き続き、高分子ミセル型と多機能性エンベロープ型の2種類のナノ構造デバイスの基本コンセプトの検証を行うとともに、デバイスへのインテリジェント機能の創り込みを一層加速させ、非分裂細胞系も含めた培養細胞系における優れたベクター機能の実現に成功した。すなわち、①ウィルスベクターに匹敵する遺伝子導入効率を有するリガンド結合型ナノ構造デバイスの構築、②スムーズな細胞内移行能と細胞内環境に応答したDNA放出能を有するインテリジェント型ナノ構造デバイスの構築と機能の実証、③優れたエフェクター機能を有する機能性核酸のデバイスへの搭載と細胞内における遺伝子サイレンシング機能の確認、④ナノ構造デバイス表面への各種リガンド装着方法の確立、⑤臨床研究機関との連携によるin vivoにおけるデバイス機能の確認、という主要5項目に関してグループ内の緊密な連携の元、系統的な研究を実施した。

4年目の平成16年度においては、15年度に引き続き、ナノ構造デバイスへのインテリジェント機能の創り込みを効率的に推進し、in vivoにおける治療効果の確認に成功するという当初目標を大幅に上回る進捗を示した。さらに、今後のin vivo展開を加速するためのデバイス構造設計を推進するととも

に、高い遺伝子発現効果や機能性核酸効果を導くメカニズムの解明についても本格的な取り組みを行った。すなわち、①スムーズな細胞質内移行を示すナノ構造デバイスの構築とin vivo局所投与による遺伝子治療効果の確認、②3層構造型インテリジェント・ナノ構造デバイスによる固形がん選択的遺伝子デリバリーの達成、③非分裂型細胞への効率的遺伝子導入を目指したナノ構造デバイスの開発、④インテリジェント人工核酸のナノ構造デバイスへの搭載と細胞系での機能検証、⑤細胞内動態解析等を駆使したナノ構造デバイス機能発現メカニズムの解明、という主要5項目に関して系統的な研究を実施した。なお、16年度までにナノ構造デバイスの基本設計は完全に確立され、インテリジェント機能の賦与とともに、in vivoにおける治療効果の確認に成功し、当初目標を大幅に上回る進捗を示すことが出来たのは大きな収穫であった。また、新規人工ベクター探索のためのポリカチオンライブラリーの構築にも成功し、その中から極めて遺伝子発現効率の高いポリカチオン構造の特定にも成功した。

5年目の平成17年度においては、16年度までに発現が明らかになった構造機能相関の解明を進めるとともに、より高効率な遺伝子発現効果や機能性核酸効果を導く機構解明についても本格的な取り組みを行った。すなわち、①マルチ機能搭載型ナノ構造デバイスの全身投与や局所・経肺経路を目指した構造機能最適化とin vivo機能評価および構造機能相関、②物理エネルギーの活用によるナノ構造デバイス機能の制御、③細胞内の膜障壁を効率良く突破する機能を有する多重型多機能性エンベロープ型ナノ構造デバイス(MEND)構築、④機能性核酸搭載のためのインテリジェント型ナノ構造デバイスの機能評価、⑤クロスリンク核酸やアンチジーン核酸の細胞内機能評価および特異的塩基変換を高効率で達成する機能性核酸の機能評価、という主要5項目に関して、系統的な研究を実施した。その結果、インテリジェント機能を創り込んだナノ構造デバイスについて、実験動物を用いたin vivo実験およびin vivo環境を培養系で再構築したモデル実験により機能評価を実施し、いくつかのデバイスについて狙った機能を発現させることに成功した。また、新たな分子設計に基づいてナノ構造デバイスを構築し、従来のシステムの性能を一段と改善することにも成功した。

最終年度の平成18年度においては、17年度までの成果を受け、in vivoにおけるさらなる機能評価を推進し、具体的な疾患モデル(骨再生、動脈性肺高血圧症など)を用いた動物実験において遺伝子および機能性核酸の導入による治療効果を得ることに成功しつつある。さらに、一連のナノ構造デバイスについて、遺伝子発現レベルから動物個体レベルに至る毒性並びに安全性の評価を行い、これらのデバイスがウィルスベクターや従来型の非ウィルスベクターに比べて、高い生体適合性を有することを実証した。この結果は、本研究で創製したナノ構造デバイスを臨床展開へと進めるにあたっての重要な成果であると位置づけることが出来る。このような臨床展開を見据えた研究の推進と並行して、デバイス機能のさらなる高度化を目指し、新たに設計した固形腫瘍を標的とする全身投与型ナノ構造デバイスの機能発現メカニズムの詳細解析にも取り組んだ。その結果、腫瘍局所環境をセンシングして遺伝子発現を導くインテリジェント・ナノ構造デバイスの設計指針を確立するなど、本戦略目標であ

る遺伝子ベクターとして機能するナノ構造デバイスの創製に関して、基礎から応用展開へと至る科学的体系化を行うことにも成功した。

2 研究構想及び実施体制

(1) 研究構想

本研究構想のコンセプトは、ウィルスの機能と構造に学びつつ、合成高分子や脂質分子の的確な自己組織化を通じて、ウィルスの宿主細胞への感染機能を模したナノ構造デバイスを構築し、さらには、光などの外場応答機能や天然の核酸医薬を越える機能性人工核酸の搭載、遺伝子以外の薬物やセンサー物質を標的細胞に送達するといった、いわば天然のウィルス機能を超越するインテリジェント・ナノ構造デバイスを創製することである。すなわち、本研究の目的は、ウィルス性遺伝子ベクターに代わる安全でかつ高機能の人工遺伝子ベクターとして遺伝子治療分野において広範な応用が期待出来る「インテリジェント・ナノ構造デバイス」の構築プロセスを確立することであり、その機能検定の目標を、動物実験評価を通じた *in vivo* レベルでのナノ構造デバイスの動作確認と設定した。

本研究構想の中核となる高分子ミセル型ナノ構造デバイスの創製と機能評価については、片岡と長崎が共同で取り組み、そのインテリジェント・ナノ構造デバイスとしての機能解明を実施した。すなわち、マルチ機能性ブロック共重合体の分子設計を行い、この自己組織化を利用することによって、凝縮した遺伝子を内包するナノ構造デバイスを構築した。このナノ構造デバイスについては、ベクター機能を評価するとともに、片岡と原島が共同で詳細な細胞内動態を調べ、その細胞内移行過程を解明した。また、内核層ヘプローブ素子を内包する事によって実験動物体内における動態を解明し、全身ターゲティング用ベクターとしての有用性検証も実施した。内核層へは、遺伝子の他に、佐々木が開発する機能性核酸の搭載をも検討し、培養細胞系での遺伝子サイレンシング機能の確認を行うことによって、今後の *in vivo* 展開への道筋をつけた。

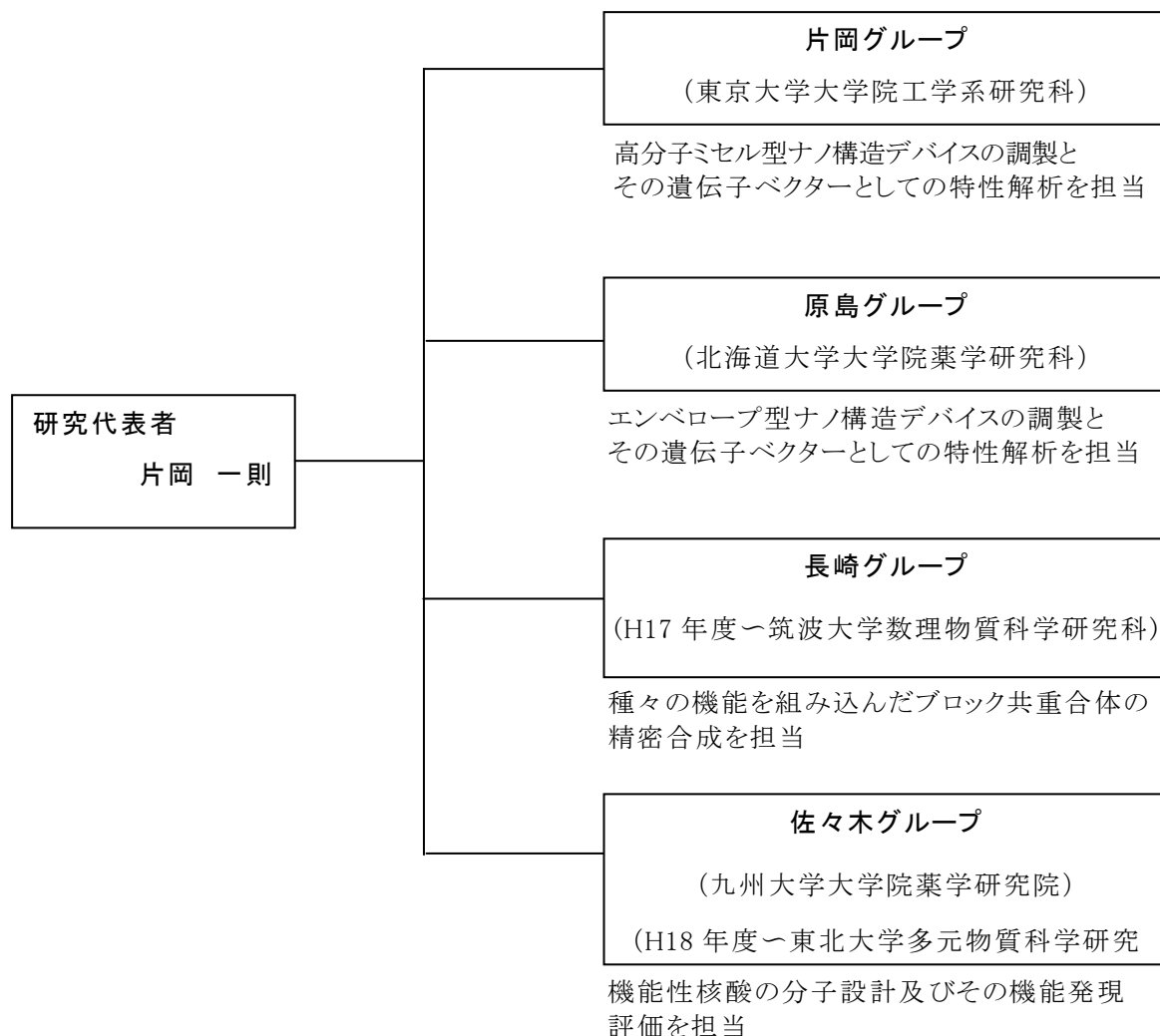
もう一つの柱である多機能性エンベロープ型ナノ構造デバイス(MEND)については、原島が中心となり、機能性素子のエンベロープへの組込み技術の確立、コア構造の制御と最適化、基本アセンブリ技術の確立、の3段階で研究を進めることを計画した。従来のベクター開発では、遺伝子発現変動のみが評価対象であり、細胞内動態はブラックボックスのまま試行錯誤的な開発が繰り返されてきたが、本研究では細胞内動態に基づいた改良を行うため、共焦点レーザー顕微鏡を駆使した定量解析法を開発した。また、非増殖細胞にも適応可能な第二世代人工ウィルスの実現に向け、核移行性ペプチドなどを多機能性デバイスに修飾し、アデノウィルスを上回る遺伝子の核移行性向上を実現した。

ナノ構造デバイス構築に不可欠なマルチ機能性高分子の分子設計については長崎が中心となり、片岡と共同で実施した。センシング→プロセッシング→エフェクター活性の一連の動作を的確に行うイン

テリジェント機能をデバイスに付与するには、デバイスを構成するブロック共重合体に生体適合能や環境応答能を創り込むことが重要であり、自己組織化に際して異なる機能が空間的に制御された形でデバイス内部にポジショニングされ、時間依存的に制御された形での構造変化を実現させる高分子設計として、各連鎖の末端ならびに連鎖間の連結部位にリガンド結合機能や環境応答性結合を導入すると共に、連鎖の配列の最適化などを行い、これらの高分子設計の有効性を細胞実験レベルで検証し、さらには、原島との共同によって、*in vivo*の腫瘍部位においても機能することを確認した。

ナノ構造デバイスに搭載するインテリジェント人工核酸の設計と機能発現については佐々木が担当した。インテリジェント人工核酸は、DNAあるいはRNAと配列特異的かつ塩基特異的に反応することにより、特異的な発現阻害や塩基変異誘起を実現する。この人工核酸を細胞内で効率的に機能させるため、人工核酸を搭載したナノ構造デバイスを設計した。細胞内輸送や機能発現については、片岡、原島と共同で検討を行った。インテリジェント人工核酸の機能の一つとして、化学架橋形成による効果的な遺伝子発現阻害を検討した。また、遺伝子のピンポイント修復を行うインテリジェント人工核酸の設計を行い、ナノ構造デバイスへの格納をより有効にするため、環境応答性を賦与する目的で長崎と共同して人工核酸とマルチ機能性高分子とのハイブリッド型ブロック共重合体を創製した。これらの検討を踏まえ、現在、ナノ構造デバイスに搭載した人工機能性核酸の生体系における機能評価を実施し、人工機能性核酸による*in vivo*遺伝子治療の実現を目指して研究を推進しつつある。

(2) 実施体制



3 研究実施内容及び成果

3. 1 高分子ミセル型ナノ構造デバイスの調製とその遺伝子ベクターとしての特性解析

(東京大学 片岡グループ)

(1)研究実施内容及び成果

研究実施内容

本研究では、戦略目標達成に向けての高分子ミセル型ナノ構造デバイスを構成する高分子であるブロック共重合体の合成手法開発や細胞実験レベルでの生物機能評価解析など、研究期間全体にわたり基盤となるプラットフォーム構築を重視して研究を推進した。その中でも細胞内環境応答機能を

的確に捉えるための新規方法論を開発するとともに、高分子ミセル型ナノ構造デバイスへのインテリジェント機能の創り込みを推進した。すなわち、(1)レーザー共焦点顕微鏡を用いた単一細胞内での蛍光エネルギー移動計測法の開発、並びに細胞内でのナノ構造デバイス分布の定量的評価法の確立、(2)細胞内還元環境やエンドソーム内低pH環境下で内包DNAを放出する環境応答機能のナノ構造デバイスへの創り込み、(3)標的細胞に対する効率的な遺伝子導入を実現するためのナノ構造デバイスの構築、(4)オリゴ核酸送達のためのナノ構造デバイスの設計、(5)ナノ構造デバイス内におけるDNA分子の凝縮状態の評価、の5項目に関して系統的な研究を実施した。また、以上の研究においては、原島、佐々木、長崎との緊密な共同研究を通じて、得られた成果を融合した統合型ナノ構造デバイスの構築に取り組んだ。

さらに、これらの項目に加えて、研究期間の後半においては、高分子ミセル型ナノ構造デバイスへのインテリジェント機能付与を推進し、初代培養系も含めた培養細胞並びに実験動物を用いたin vivo評価を重点化して、研究の進捗を一層加速させた。ここでは、(6)ナノ構造デバイスの機能発現メカニズムの解明、(7)in vivo遺伝子導入のためのマルチ機能搭載型ナノ構造デバイスの構築、(8)具体的疾患モデルにおけるナノ構造デバイスの治療効果の確認、の3項目を加え、研究を推進した。

研究成果

- (1) レーザー共焦点顕微鏡を用いた単一細胞内での蛍光エネルギー移動計測法の開発、並びに細胞内でのナノ構造デバイス分布の定量的評価法の確立

13年度は、ナノ構造デバイスの特性解析として、プラスミドDNA (pDNA) とブロック共重合体との混合比(電荷比)を変化させてナノ構造デバイスを調製し、DNA濃度一定の元、動的及び静的光散乱法の解析を行い、デバイス中に一分子のpDNAを内包可能な条件を確立した。ドナー・アクセプター蛍光二重標識pDNAの蛍光エネルギー移動(FRET)を利用したDNA凝縮過程評価により、37°C、20%血清という条件において、ナノ構造デバイスが24時間にわたってpDNAを安定に内包出来ることを確認した(K. Itaka, et al., *Biomacromolecules* 3(2002), 841-845)。ナノ構造デバイスの細胞内動態の検証にあたり、デバイス内部からのDNA分子放出過程を単一細胞レベルで把握する方法論の確立が必要であるが、14年度には蛍光二重標識DNAによる凝縮過程評価法を、単一細胞レベル計測への展開に発展させた。ここではレーザー共焦点顕微鏡下でのFRET効率の変化を2次元情報として記録することにより、個々の細胞レベルでナノ構造デバイスからのDNA放出を経時的に捉えることに成功した。本方法論と光散乱、原子間力顕微鏡(AFM)による特性解析を組み合わせ、DNA凝縮を誘起することが知られているポリカチオンであるポリエチレンイミンにおいて、その分岐度が細胞内におけるDNA凝縮ならびに分布に顕著な影響を及ぼすことを初めて明らかにした(K. Itaka, et al., *J. Gene Medicine* 6(2004), 76-84)。また、この研究項目の成果により、以降の年度において、レーザー共焦点顕微鏡に

による細胞評価系やAFMによる特性解析を発展させることも可能となった。

(2) 細胞内還元環境やエンドソーム内低pH環境下で内包DNAを放出する環境応答機能のナノ構造デバイスへの創り込み

13年度は、ポリエチレングリコール-ポリ(L-リジン) (PEG-PLL) ブロック共重合体に対し、PLL側鎖アミノ基の一部をスルフヒドリル基 (SH基) で置き換えジスルフィド架橋を施すことにより、細胞内環境変化 (グルタチオン濃度の上昇) に応答して内包pDNAを制御放出するインテリジェントナノ構造デバイスを構築した (Y. Kakizawa, et al., *Biomacromolecules*, 2(2001), 491-497)。14年度は、このナノ構造デバイスの細胞内機能をレポーター遺伝子の発現効率から評価した。架橋高分子ミセル型ナノ構造デバイスは、細胞外では内包pDNAを安定に保持する一方、細胞内還元環境下では架橋の解離に伴うpDNAの放出制御を通じて、非架橋ナノ構造デバイスに比較して一桁以上高い発現効率を実現した。15年度には、PEG-PLLブロック共重合体のPLL側鎖の電荷密度とジスルフィド架橋導入率がナノ構造デバイスの還元環境応答能ならびに遺伝子発現能に与える影響に関する系統的な研究を行い、細胞内還元環境応答型ナノ構造デバイスの構造を最適化することによって高効率遺伝子発現に導くための材料設計理論を確立した (K. Miyata, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 126(2004), 2355-2361)。この検討においては、架橋導入率には最適値が存在し、その値が細胞種によって異なることも明らかにした。これは細胞内におけるグルタチオン濃度の差などに起因するものと考えられるが、これより架橋導入率の精密な制御によって、特定の細胞集団に遺伝子発現を誘導出来ることを示した。

15年度後半からは、架橋型ナノ構造デバイスのin vivo機能評価に着手し、静脈内投与におけるpDNAの血中安定性をサザンブロット法により評価した結果、架橋導入率の上昇に伴うpDNAの血中安定性の向上が確認された。ナノ構造デバイスへの架橋導入は、内包DNAの血中安定性を向上させるために極めて有用であると考えられる。また、培養細胞系において良好な遺伝子発現を示した細胞内還元環境応答型ナノ構造デバイスについて、マウスの尾静脈投与によって、肝臓実質細胞に様にレポーター遺伝子を発現させ得ることに成功した (K. Miyata, et al., *J. Controlled Release*, 109(2005), 15-23)。さらに適用可能な投与方法を拡げる目的で、架橋型ナノ構造デバイスの気管内投与を行い、肺における遺伝子発現を評価した。その結果、架橋型ナノ構造デバイスは、非架橋ナノ構造デバイスや市販の遺伝子導入試薬であるポリエチレンイミンと比較して、顕著に高い遺伝子発現を導くことに成功した。このように、架橋型ナノ構造デバイスは、系中に遊離ポリカチオンを含まないために極めて毒性が低く、in vivo遺伝子導入に適した構造と性能を有することが明らかとなった。一方、ナノ構造デバイスの応用に向けては、保存安定性や投与量の幅広い選択性などの製剤学的要件の満足が必要であり、凍結乾燥製剤化が望まれるが、架橋型ナノ構造デバイスは凍結乾燥に伴う粒径変化や遺伝子発現活性の減弱が全く認められず、将来の臨床展開においても極めて有利な形態で

あることが明らかとなった(K. Miyata, et al., J. Controlled Release, 109(2005), 15-23)。

一方、標的細胞内における効率的な遺伝子導入を実現するためには、ナノデバイスの細胞内への侵入経路であるエンドソーム小胞から細胞質への移行効率の向上が重要である。このような目的において、本研究では、高分子ミセル型ナノ構造デバイスを構成するブロック共重合体側鎖への細胞質移行促進セグメントの導入を行った。この系に関しては、14年度までに、PEG-ポリ(β -ベンジルアスパレート)ブロック共重合体(PEG-PBLA)の側鎖ベンジルエステル基の定量的アミノリシスによってpKaや疎水性などの異なる各種アミノ基を導入する方法を確立した(特願2003-130520)。平成15年度から16年度にかけて、このようにして合成を行った側鎖アミン構造の異なるブロック共重合体に関して、ナノ構造デバイスの構造-機能相関を詳細に検討し、その結果、ジエチレントリアミン(DET)のPBLA側鎖への導入に基づいて合成されたエチレンジアミンユニットを側鎖に有するブロック共重合体(PEG-PAsp(DET))が低毒性かつ極めて効率的な遺伝子発現活性を示すことを見出した(特願2003-130520; N. Kanayama et al., ChemMedChem, 1(2006), 439-444)。PAsp(DET)の側鎖エチレンジアミンユニットは、生理的pH(7.4)においては100%モノプロトン化状態で存在し、エンドソーム内低pH(5.5)環境下においてはその約85%がジプロトン化を示すことが確認され、高いバッファー能を有することが示された。さらに、PAsp(DET)の細胞膜に対する障害性を乳酸脱水素酵素(LDH)のリリース量により評価したところ、生理的pHでは膜障害活性を示さないが、エンドソーム内酸性pHにおいては高い膜障害活性を示すことが明らかとなった。従って、PAsp(DET)の極めて優れた遺伝子発現活性は、その高いバッファー能とpH依存的な膜障害活性に起因するものと考察された。PAsp(DET)の特筆すべき点は、その極めて優れた生体適合性であり、市販の遺伝子導入試薬では毒性のために遺伝子導入が困難である種々の初代培養細胞(骨芽細胞、平滑筋細胞など)に対して効率的な遺伝子導入を可能にすることが明らかとなった。

また、本項目において開発されたPAsp(DET)ホモポリマーは、長崎、佐々木、片岡が開発したPEG-siRNA/機能性核酸コンジュゲートとナノ構造デバイスを形成させるためのポリカチオンとして極めて有用であり、得られたナノ構造デバイスは、PLL等の他のポリカチオンによるものと比較して、有意に高いsiRNA/機能性核酸活性を示した。さらに、原島が中心となって研究開発を進めている多機能性エンベロープ型ナノ構造デバイス(MEND)の内核の核酸凝縮体を構成するポリカチオンとしてもPAsp(DET)ホモポリマーは極めて有用であり、レポーター遺伝子の発現効率においてこれまで最も優れた遺伝子導入活性が確認されてきた天然のプロタミンを内核構成成分とするMENDを超越した遺伝子導入効率を実現することに成功した。

さらに、上記の知見に基づいて、経静脈全身投与が可能な遺伝子ベクターの構築を目指して、生体適合性のポリエチレングリコール、バッファー効果により細胞内移行能を賦与するpKaの低いポリカチオン、DNAを効率的に凝縮させるポリカチオンの3つの異なる機能性セグメントを有するA-B-C型トリ

ブロック共重合体を新規に合成した (S. Fukushima et al., J. Am. Chem. Soc., **127**(2005), 2810-2811)。トリブロック共重合体は、DNAを凝縮した内核、バッファー能を有する中間層、生体適合性のPEG外殻からなる3層ナノ構造デバイスを形成し、培養細胞実験において従来のPEG-PLLの50倍以上の遺伝子導入効率を実現した。本システムは、遊離のポリマーが存在しない低いN/P比(=ポリカチオン中のアミノ基のモル数/DNA中のリン酸残基のモル数)において高い遺伝子導入効率を示すことから全身投与による遺伝子デリバリーに利用できる可能性がある。実際に、固形ガン(マウス大腸ガンC-26細胞)を皮下移植したマウスに対し、3層ナノ構造デバイスを尾静脈内投与した結果、腫瘍部位での選択的かつ効率的遺伝子導入が確認された。対照的にpDNAのガン組織への直接注射においては、3層ナノ構造デバイスの10分の1以下の遺伝子発現しか確認されず、市販の遺伝子導入試薬では投与した全てのマウスの死亡が確認された。3層ナノ構造デバイスは全身投与によるin vivo遺伝子治療を実現する遺伝子デリバリーシステムとしての今後の展開が期待される。

(3) 標的細胞に対する効率的な遺伝子導入を実現するためのナノ構造デバイスの構築

特定の細胞に対して効率良く遺伝子を発現するナノ構造デバイスの構築には、デバイス表面へのリガンド分子の導入が有効であると考えられる。また、ナノ構造デバイスの全身投与では、血流による移動や拡散の影響が大きく作用し、デバイスを標的細胞に取り込ませるためには困難を伴うことが予想されるが、リガンド分子の導入による標的指向性の賦与は、その解決策となりうる。そこで本研究では、15年度からpDNA搭載ナノ構造デバイスの構造最適化と並行して、デバイス表層へのリガンド分子装着のための分子設計に着手した。まず α -末端に各種のパイロット分子を結合可能なブロック共重合体の新規合成ルートの確立を行った (E. Jule et al, Langmuir **18**(2002), 10334-10339; E. Jule et al, Bioconj. Chem., **14**(2003); 177-186, Y. Akiyama et al., Bioconjug. Chem., **15**(2004), 424-427; J. S. Park et al., Macromolecules **37**(2004); 6786-6792. D. Wakebayashi et al., J. Controlled Release **95**(2004), 653-664)。この場合、数種類の化学反応による修飾を多段階に重ねるという制約のために、リガンドを担持したブロック共重合体の合成は一般には困難を伴うが、既に確立していた合成経路を抜本的に見直し、各々の反応操作が互いに干渉しない新規合成経路を探索することによって、効率良くリガンド導入ブロック共重合体を合成する経路の構築に成功した。具体的には、リガンドを導入するための反応性基として従来のアセタール基に加え、脱保護に伴う二量化反応が惹起されないベンジルアセタール基を片末端に導入したPEGを合成し、アセタール基およびベンジルアセタール基とポリアミノ酸側鎖の選択的脱保護を実現するために、温和なアルカリ条件で脱離可能な保護基を有するアミノ酸誘導体 (例: $\cdot$ -トリフルオロアセチル-L-リシン N-カルボン酸無水物) をPEG末端から重合させた。これにより、従来法では困難であったブロック共重合体の末端に、ラクトース、ペプチドを導入することに成功した。16年度には、非分裂性初代細胞に対するナノ構造デバイスの有効性を実証するため、デバイス表層部に肝細胞アシアロ糖タンパクレセプターのリガンドとして機能するラ

クトースを導入したナノ構造デバイスを調製し、ラットより調製した初代培養肝実質細胞に対して遺伝子導入実験を行い、ラクトース導入型デバイスが非導入型と比較して数倍高い遺伝子発現効率を示すことを確認した。さらに、平成16年度には、血管新生部位、内膜肥厚、悪性腫瘍などの細胞に発現が認められる $\alpha_v\beta_3$ インテグリンに対して特異的結合能を有する環状RGD(cRGD)ペプチドを表層に導入したナノ構造デバイスを構築し、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリン陽性および陰性細胞に対するナノ構造デバイスの遺伝子導入活性を評価したところ、ナノ構造デバイスは受容体を介して細胞内に取り込まれ、有意に高い遺伝子発現を示すことが明らかとなった。また、平成16年度より、より汎用性の高いリガンド導入法を確立するため、水中で反応が行えるアルキンとアジド化合物による1,3-双極付加反応に着目し、末端にアルキンおよびアジドを導入した新規ヘテロ二官能性PEGの合成法に着手し、その合成ルートを確立しつつある。これらのPEG末端には環化付加反応 (click chemistry) を利用して様々なリガンド分子を導入することが可能であり、今後、標的細胞の種類に応じて異なるリガンドを装着したデバイスの設計が容易になる。

また、特定の細胞内で効率良く遺伝子を発現する方法として、光などの外部からの物理エネルギーによってナノ構造デバイスのエンドソーム小胞から細胞質への移行を促進する方法が有効である。この系に関しては、14年度に、デンドリマー型光増感剤(デンドリマーフタロシアニン: DPc)内包ナノ構造デバイスを開発し(W. D. Jang et al., *Angew. Chem. Int'l. Ed.*, **44**(2005), 419-423; W. D. Jang et al., *J. Controlled Release*, **113**(2006), 73-79)、光照射下でDPc内包ナノ構造デバイスから産生される一重項酸素によるエンドソーム膜の障害を利用して、同時に培養したpDNA内包ナノ構造デバイスのエンドソームから細胞質への移行性を促進する基礎研究を行った。これによって、pDNA内包ナノ構造デバイスの遺伝子発現効率を光照射によって100倍まで高めることに成功した(N. Nishiyama et al., *J. Drug Target.*, **14**(2006), 413-424)。さらに、pDNA内包ナノ構造デバイスを構成するブロック共重合体として、項目(2)において開発された側鎖にエチレンジアミンの繰り返し構造を有するPEG-ポリカチオンを使用したところ、PCIによって遺伝子発現効率が1,000倍に増大し、バッファー能を有するポリカチオンによるエンドソーム脱出効果とPCIが相乗的に機能するものと考察された(Arnida et al., *J. Controlled Release*, **115**(2006), 208-215)。一方、PCIによる遺伝子導入をin vivoで行うためには、DPcとpDNA内包ナノ構造デバイスの細胞内局在を一致させることが重要であると考えられた為に、平成15年度よりpDNA/カチオン性ペプチド(CP₄)複合体がDPcで覆われた構造を有するすべてのコンポーネントが一体化された3元系ナノ構造デバイスの開発を行った。pDNA/CP₄/DPcナノ構造デバイスは、種々の培養ガン細胞に対して100倍以上の光選択性をもった遺伝子導入を実現し、長期培養(72時間)においても80%以上の細胞生存率を示した。この結果は、PEIの長期培養では、ほとんどの細胞が死滅した結果と対照的であった。また、pDNA/CP₄/DPcナノ構造デバイスのin vivoにおける機能発現を評価するために、ナノ構造デバイスをラット結膜下に投与し、結膜の一部にレーザー光照射(685nm)を行ったところ、光照射部位のみに遺伝子導入した蛍光タンパク質の発現を認めた(N. Nishiyama et

al., Nat. Mater. **4**(2005), 934-941)。本成果は、動物実験レベルで外部からのエネルギー照射により遺伝子導入部位の制御に成功した世界で初めての研究である。

(4) オリゴ核酸送達のためのナノ構造デバイスの設計

13年度は、オリゴ核酸を搭載できるナノ構造デバイスとして、ブロック共重合体／リン酸カルシウム有機-無機複合ナノ構造デバイスを調製し、その細胞内送達機能を14年度にかけて詳細に検討した(Y. Kakizawa and K. Kataoka, Langmuir **18**(2002), 4539-4543; Y. Kakizawa et al., Adv. Mater. **16**(2004), 699-702)。本システムは、カルシウム濃度が高い細胞外環境においては安定であるが、細胞質内の低カルシウム濃度下では、リン酸カルシウム結晶が溶解し、内包核酸分子が放出されるものと考えられる。核酸医薬としては、近年、急速に関心が高まっているsiRNAを複合型ナノ構造デバイスに内包する方法論を確立し、培養細胞系において顕著なRNA干渉作用を引き起こすことを見出した(Y. Kakizawa et al., J. Controlled Release **97**(2004), 345-356)。15年度は、複合型ナノデバイスを構成するブロック共重合体のポリアニオン連鎖としてポリメタクリル酸を用いることによって、エンドソームから細胞質へのスムーズな移行を実現し、効率的な遺伝子のサイレンシングを達成した(Y. Kakizawa et al., J. Controlled Release **111**(2006), 368-370)。これは、細胞内エンドソームに対応するpH5付近でポリメタクリル酸が非解離型となることによって、エンドソーム膜との相互作用を介して膜の脆弱化を引き起こし、デバイスの細胞質移行を促進したためと考えられる。

一方、PEG-ポリカチオンから形成されるポリイオンコンプレックス(PIC)ミセル型ナノ構造デバイスについても、内包物質としてプラスミドDNA(pDNA)からsiRNAへの展開を図り、異なる側鎖化学構造を有するPEG-ポリカチオンブロック共重合体とsiRNAからなるナノ構造デバイスを調製した。このsiRNA内包ナノ構造デバイスの機能評価は、種々の培養細胞に対する遺伝子サイレンシング効果を評価することにより検討した(特願2004-37322)。その結果、PEG-PBLAの側鎖ベンジルエステル基のジプロピレントリアミン(DPT)との定量的アミノリシスにより調製されたPEG-P(Asp(DPT))とsiRNAの自己会合により形成されたナノ構造デバイスは、リポフェクションにより遺伝子導入したルシフェラーゼ遺伝子のみならず、細胞内のLamin産生に関わる内在性遺伝子をノックダウンすることを確認した(K. Itaka et al., J. Am. Chem. Soc., **126**(2004), 13612-13613)。このことは内在性の疾患関連遺伝子をターゲットとする実際の治療用siRNA系への展開を考える上で重要である。さらに、これらのナノ構造デバイスは、血清存在下でも何ら影響を受けずにRNA干渉作用を示すことが確認され、in vivoにおける優れた機能が強く期待される。

(5) ナノ構造デバイス内におけるDNA分子の凝縮状態の評価

遺伝子発現効率を高めるためには、ナノ構造デバイスの高機能化とともに内包されているDNAの凝

縮状態も重要な要素になると考えられる。このようなナノ構造デバイス内のプラスミドDNAの凝縮状態-機能相関解明の一環として、13年度よりAFM観察による構造論的検証を導入した。項目1で述べたのと同様に、光散乱から得られた実験結果と比較することにより、pDNA内包ナノ構造デバイスでは、単一のpDNA分子を凝縮状態で内包する会合体が形成されていることを確認した(K. Itaka, et al., *Biomaterials*, **24**(2003) 4495-4506; K. Miyata, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **126**(2004), 2355-2361)。

14年度にはナノ構造デバイス内でのpDNA凝縮構造解明について、S1 nucleaseによるDNA鎖切断を指標とする検討を行った結果、ナノ構造デバイスへの内包に伴い、S1 nucleaseによる規則的DNAフラグメント化が生起することを明らかにし、ナノ構造デバイス中においてpDNAが何らかの規則的凝縮構造を示すとの知見を得た。15年度から16年度にかけては、この規則的DNAフラグメント化がpDNA中に存在するパルンドローム配列部分で選択的に引き起こされること(K. Osada et al., *Angew. Chem.* **44**(2005), 3544-3548)、このような配列があらかじめpDNA中に規則的に配置されており、その部分でpDNAが折れ畳まれることを示唆するデータをAFM観察より得た。16年度から17年度にかけては、ナノ構造デバイスによるDNA凝縮過程を詳細に検討するために、等温熱滴定測定から熱力学的検討を行った。ブロック共重合体とホモポリマーによる比較を通して二次凝集抑制を熱力学的に評価するとともに、凝縮が塩濃度依存的に安定になること、PEG-PAsp(DET)による凝縮はPEG-PLLと比較して緩いことを見出した(Kim et al., *J. Phys. Chem. B* **110**(2006), 10919-10925)。

続いて、折れ畳み状態と遺伝子発現との関係について無細胞タンパク質合成系を用いて調べることによって、デバイス中へのDNA格納状態が実際の機能に及ぼす効果を検討した。二重らせん構造をとることで持続長およそ50nmにも及ぶ剛直棒状高分子となるDNAが、スーパーコイルからロッド、トロイド、球状にどのように折りたたみ、凝縮していくのかという問題に対して、二重らせん構造の保存という観点で検討を行い、球状の凝縮体(高いN/P比)では二重らせんが非特異的に解離(過度の凝縮)しているのに対し、ロッド、トロイド状の凝縮体(化学量論比付近)では規則的な位置で解離が誘起されていることを明らかにした。規則的位置での二重らせん解離はDNA凝縮に特定のメカニズムがあることを示唆している。凝縮度に対する生物学的活性を評価したところ、規則的解離が誘起される凝縮体は裸のpDNAと同等の発現が起こるのに対し、過度の凝縮体からは全く発現が起こらないことが明らかとなった。さらに、特異な凝縮度(PEG-PLL(PEGの分子量:12,000、PLL重合度:17)、N/P比0.5付近)において元々の裸のpDNAよりも発現が活性化されることを見出した。この評価により内包されるDNAの凝縮度が遺伝子発現活性において非常に重要なファクターであることが明らかとなり、凝縮度の制御がトータルのデバイス設計において重要な指針を与えることが示された。

(6) ナノ構造デバイスの機能発現メカニズムの解明

平成17年度より、細胞内移行促進機能を有するナノ構造デバイス(PEG-PAsp(DET)系)の機能評

価を行った。in vitro遺伝子導入として、初代培養株細胞であるマウス由来の未分化骨芽細胞、皮膚線維芽細胞、ヒト滑膜由来線維芽細胞に遺伝子導入を行った。何れの細胞に対しても、ルシフェラーゼ遺伝子による評価で、ポリマーのカチオン電荷対DNAの電荷比を80 (N/P=80) にて調製したナノ構造デバイスにおいて、既存のポリエチレンイミン (ExGen500) 等の遺伝子導入試薬を大きく上回る遺伝子発現が得られることが確認された。蛍光タンパク質の遺伝子導入後の蛍光顕微鏡による観察では、導入後6日でマウス未分化骨芽細胞において約50%、皮膚線維芽細胞において約20%、ヒト滑膜由来線維芽細胞において約50%を上回る細胞に遺伝子発現を認めた。また、何れの細胞においても細胞は遺伝子導入を行っていないコントロール細胞とくらべ形態的にほとんど影響は見られず、MTTアッセイによる生細胞数計測にても、コントロールとの有意差を認めなかった。一方、市販の遺伝子導入試薬として最も高い性能を有するExGen500では、強い毒性が生じており、対照的な結果となった。

この効率よい遺伝子導入のメカニズムを検討すべく、フルオレセインおよびCy3の二つの蛍光分子で標識したDNAを内包したナノ構造デバイスと細胞を培養し、24時間後に項目(1)で確立したレーザー共焦点顕微鏡を用いた蛍光エネルギー移動によるナノ構造デバイスからのDNAの放出を評価した。その結果、PEG-PAsp(DET)/DNAデバイスでは、明らかに細胞質内でのDNAの効率よい放出が観察され、本デバイスによって効率よいDNAの細胞内デリバリーが達成されていることが確認された。これは同様の効率的細胞内遺伝子デリバリーが可能なポリエチレンイミンの結果と相関するものであり、本デバイスによっても、細胞内に取り込まれた後、効率よいエンドソーム脱出が起こっていることが示唆された。

この細胞へ取り込まれたDNA量をルシフェラーゼ遺伝子に対するプライマーを用いた定量PCR法で定量すると、同デバイスを用いたDNAの細胞内取込みはポリエチレンイミンよりも高い値を示し、その差は時間依存的に大きくなった。これはmRNAレベル、タンパクレベルでそれぞれ定量した遺伝子発現量と非常に良く相関した。この経時的な取り込み増加、発現の持続は、本デバイスの毒性の低さ、特に細胞の活性、ホメオスタシスへの影響の少なさを反映したものと推測し、これを遺伝子導入後の内在性遺伝子発現の変動で評価した。細胞のハウスキーピング遺伝子の発現レベルを定量PCRにて計測すると、ポリエチレンイミンでは発現がコントロールと比べ著明に減少するのに対し、本デバイスではほとんど影響が見られなかった。即ち、本デバイスは細胞の恒常的機能に対する影響が極めて少ないシステムであることが示唆され、特に初代培養細胞に対する遺伝子導入において重要な機能となることが確認された。

一方、in vivoで有用な遺伝子ベクターを開発するためには、ベクターの開発に加えて、in vivoを反映する評価系の構築が極めて重要であると考えられる。そのような遺伝子ベクターの評価系としては、(i)毒性に対して高い感受性を有すること、(ii)長期培養における遺伝子発現評価が可能であること、が重要である。そこで、本研究では、それらの要件を満たす評価系として、培養ガン細胞(ヒト肝ガン

Huh-7細胞)スフェロイドに対する遺伝子導入実験を行った。その結果、ナノ構造デバイスによる遺伝子導入効果は、培養後4-8日にかけて最大となることが示され、単層培養では困難である長期にわたる遺伝子発現評価がスフェロイドモデルでは可能であることが明らかとなった。また、ガン細胞スフェロイドは、毒性に対して非常に優れた感受性を有しており、MTTアッセイなどの細胞毒性試験では検出不可能であったDNA/PAsp(DET)ナノ構造デバイスの細胞毒性をスフェロイドの崩壊をもって検出できることが分かった。このようなスフェロイド評価系を利用することによって、本研究では、PEG-PAsp(DET)の系はホモポリマーであるPAsp(DET)の系と比較して、単位体積あたりの遺伝子発現が最大値を示す時間が遅れること、PEGの導入によりスフェロイドが崩壊しないこと、を確認し、単層培養実験系では検出困難なPEG-PAsp(DET)系ナノ構造デバイスの機能を明らかにすることができた。これまでに、PEG-PAsp(DET)とPAsp(DET)は、培養細胞に対しては、どちらも優れた非ウイルス型遺伝子ベクターであるが、分化誘導因子の局所in vivo遺伝子導入による骨再生への展開を目指した研究においては、PAsp(DET)系では新生骨の再生は認められなかったが、PEG-PAsp(DET)系の場合では遺伝子導入による骨再生を認めた。これらの結果より、スフェロイド培養実験は、in vivoでの効果を強く反映するものであると言える。したがって、スフェロイド培養は、in vivo遺伝子治療のためのベクタースクリーニング法として非常に有用であるものと考察された。

(7) in vivo遺伝子導入のためのマルチ機能搭載型ナノ構造デバイスの構築

平成17年度より、項目(2)で開発されたSS架橋型ナノ構造デバイスの表層に項目(3)の環状RGDを搭載したマルチ機能化ナノ構造デバイスを構築した。本システムは、標的細胞の $\alpha_v\beta_3$ インテグリンと環状RGDの結合を介して細胞内に取り込まれ、細胞内の還元的環境下においてSS架橋が解離することで効率的な遺伝子発現を示すことが期待される。重要なことに、PEG-PLL系ナノ構造デバイスへのSS架橋の導入および環状RGDの搭載は、ナノ構造デバイスの遺伝子発現効率をそれぞれ6.6倍および2倍に増大させたが、それらを複合的にナノデバイスに搭載することによって遺伝子発現効率が62倍に増大した。このように、ナノ構造デバイスへのSS架橋の導入は、上述の細胞外における安定性と細胞内環境下における効率的な機能発現、賦形剤を使用せずに凍結乾燥ができるという優れた製剤性に加え、ナノ構造デバイス表面に導入したリガンド分子の機能も高める分子設計であることが示唆された。また、RGDとSS架橋を搭載したナノ構造デバイスは、関節内投与において滑膜への遺伝子導入を示すことも確認されている。

一方、項目(3)で開発した光エネルギーを利用したナノ構造デバイスに関しては、平成16年度までに表面にDPcを配置したpDNA/CP₄/DPcナノ構造デバイスを開発し、ラット結膜下投与において、光照射部位のみに遺伝子発現を認めることができた。平成17年度においては、この研究成果に基づいて、項目(2)で開発されたDNAを内包した内核と生体適合性PEG外殻の間にポリカチオンの中間層を

有する3層ナノ構造デバイスの中間層にDPcを静電的に導入した新しいDPc搭載3層ナノ構造デバイスを開発した。DPcに表面が覆われたナノ構造デバイスは、局所投与のみに使用できるが、PEG層で覆われたDPc搭載3層ナノ構造デバイスは全身投与による光選択的遺伝子デリバリーに使用することができるものと考えられる。本研究では、DPc搭載3層ナノ構造デバイスの形成をDPcの吸収スペクトル変化、光散乱、電気泳動光散乱、原子間力顕微鏡による評価を通じて確認することができた。さらに、DPc搭載3層ナノ構造デバイスのアルブミン存在下における粒子の安定性を評価したところ、アルブミンと相互作用せず、粒子として安定化されることが明らかとなった。また、DPc搭載3層ナノ構造デバイスを培養ガン細胞(HeLa細胞)に作用させたところ、光照射により遺伝子発現効率が100倍以上に増加し、得られた最大遺伝子発現効率は、PEG-PLLからなるナノ構造デバイスの発現効率と比較して1,000倍以上であった。本システムは、その全身投与による光選択的遺伝子導入の可能性について今後さらなる検討を行う予定である。

本項目では、さらに、広範囲なin vivo遺伝子治療に活用可能な高度インテリジェント・ナノ構造デバイスの構築に向けて、pHや還元環境などの細胞内環境変化に応答してPEGが脱離するブロック共重合体の開発にも着手した。pH開裂型ブロック共重合体に関しては、弱酸性条件下で速やかに開裂するアセタール誘導体をPEGの片末端にリンカーとして導入し、この末端からアミノ酸の酸無水物であるNCAを重合させる設計とした。リンカーには5員環の1,3-dioxolaneや6員環の1,3-dioxane誘導体を採用し、種々のアセタール化合物の合成に成功した。これらのアセタール化合物とPEGとのカップリングにより得られた誘導体をマクロ開始剤として、NCAの重合検討を行っている。還元環境開裂型ブロック共重合体としては、ブロック連結部分に細胞内還元環境で開裂するジスルフィド結合を有する高分子を開発した。この高分子とpDNAとから形成されるナノ構造デバイスは、細胞外ではPEGによりpDNAを安定に内包しつつも、標的細胞内の還元環境下ではPEGの脱離によりデバイスの安定性が著しく低下し、pDNAの速やかな放出が促進されるシステムとなる。これに加えて、2本鎖PEGを持つブロック共重合体の開発にも取り組み、水酸基を2つ有するグリセロール誘導体を開始剤としてエチレンオキシドの重合を行い、V字型(ペガサス型)PEGの合成に成功した。17年度から18年度にかけて、この2本鎖PEGからA₂B型ブロック共重合体への展開を検討し、現在までに重合が可能であることを確認済みで、首尾良くナノ構造デバイスが形成されれば、表層のPEG密度制御が容易になるものと期待される。

(8) 具体的疾患モデルにおけるナノ構造デバイスの治療効果の確認

本格的なin vivo 動物実験には平成16年度から取り組み、(a)ウサギ頸動脈バルーン擦過モデルへのナノ構造デバイスの局所投与による遺伝子導入、(b)ナノ構造デバイスの経肺投与による循環器疾患モデルの治療実験、(c)ナノ構造デバイスを用いた遺伝子導入による骨再生、の3つの応用研究を実施した。

(a) ウサギ頸動脈バルーン擦過モデルへのナノ構造デバイスの局所投与による遺伝子導入

ウサギ頸動脈バルーン擦過モデルの内膜肥厚を形成している動脈壁に対して、PEI、PAsp(DET)ホモポリマーおよびPEG-PAsp(DET)ブロック共重合体から形成されたナノ構造デバイスを局所投与した(接触時間: 20分)。投与から3日後に、内膜肥厚を形成した動脈を回収し、内膜、中膜、外膜における遺伝子発現量をルンフェラーゼ法により測定した。その結果、すべてのナノ構造デバイスは、naked pDNAの局所投与に比べて10倍以上の遺伝子発現効率を示し、とりわけ内膜と中膜において効率的な遺伝子発現が認められた。特筆すべきは、PEIおよびPAsp(DET)ホモポリマーから形成されたナノ構造デバイスの投与の場合、それぞれ37.5%および50%のウサギにおいて内膜肥厚部位の閉塞が認められたが、PEG-PAsp(DET)からなるナノ構造デバイスの場合、血管の閉塞が全く認められなかった点である。PEG-PAsp(DET)からなるナノ構造デバイスは、表面が生体適合性のPEG層で覆われた構造を有するために、タンパク質等の吸着が抑制され、炎症反応等を惹起しないものと考えられ、このためにPEG-PAsp(DET)は血管を閉塞することなく効率的な遺伝子発現を示すものと考えられる。また、内膜肥厚部位の組織切片中の遺伝子発現部位を遺伝子導入したFLAGの免疫染色により検出したところ、内膜のみならず中膜においても効率的な遺伝子導入が達成されていることが明らかとなった。この結果より、PEG-PAsp(DET)からなるナノ構造デバイスは、内膜肥厚の間質を通過し、中膜まで到達できるものと考えられる。このように、高分子ミセル型ナノ構造デバイスは、血管疾患の遺伝子治療のための合成ベクターとして優れた特性を有することが示された。

(b) ナノ構造デバイスの経肺投与による循環器疾患モデルの治療実験

本研究では、平成15年度より、ナノ構造デバイスの経肺投与による遺伝子導入に着手し、平成16年度において、PEG-PAsp(DET)からなるナノ構造デバイスを用いることによって、既存の効率的な非ウイルス型遺伝子ベクターであるPEI(ExGen500)に比べて1,000倍以上のレポーター遺伝子発現活性を達成し、かつ毒性面においても、顕著な急性毒性のために投与マウスのお大半が死亡するExGen500に対して、PEG-PAsp(DET)系では全く毒性を示さず、死亡例も皆無であった。さらに、ナノ構造デバイスの経肺投与による遺伝子導入の治療応用を視野に入れて、高脂血症モデル動物であるアポE欠損マウスに対して、アポE遺伝子をPEG-PAsp(DET)からなるナノ構造デバイスの経肺投与によって導入したところ、血中コレステロール濃度が有意に低下することが確認された。さらに、17年度以降は、肺動脈性肺高圧症の遺伝子治療への展開を目指して、肺動脈性肺高圧モデルラットに血管拡張作用を有するアドレノメデュリン発現プラスミドをPEG-PAsp(DET)からなるナノ構造デバイスの経肺投与により導入した。アドレノメデュリンの発現量を定量PCRにより評価したところ、遺伝子導入により有意にアドレノメデュリンの発現量が上昇することが確認された。その結果、ナノ構造デバイスによるアドレノメデュリンの遺伝子導入により疾患モデルラットの右心室圧の有意な改善が認められた。これらの結果より、致死性循環器疾患の遺伝子治療において、高分子ミセル型ナノ構造デバイスの経肺

投与は非常に有望であると考えられる。

(c) ナノ構造デバイスを用いた遺伝子導入による骨再生

本研究では、細胞移植を伴わない遺伝子導入による再生医療への展開を視野に入れて、骨芽細胞への分化誘導に働く転写因子遺伝子(Runx2)を発現するpDNAとPEG-PAsp(DET)から形成されたナノ構造デバイスを、ヒドロキシアパタイトを主成分とするマトリックス中に包含し、マウス頭頂骨の骨欠損モデルに対して適用した。その結果、移植部におけるRunx2遺伝子の長期持続的発現による骨芽細胞分化誘導が得られ、投与後4週で担体周囲に新生骨形成が観察された。このような新生骨の形成は、コントロールpDNAを内包したナノ構造デバイスの適用では認められなかった。さらに、本デバイスからの遺伝子の徐放性を評価する目的で行った実験では、担体周囲を中心にルシフェラーゼの発現が約3週に渡って確認され、担体からの長期にわたる遺伝子の徐放が示唆された。このような機能は高い生体親和性、生体内環境での安定性、および低毒性といった性質が相まって達成されているものと考えられ、細胞機能の制御を目的とするin vivo遺伝子導入として重要な特性であると考えられる。今後は、ナノ構造デバイスを空間的に配置したインテリジェント・インプラントを創製し、臨床応用を目指した研究を展開していく予定である。

(2) 研究成果の今後期待される効果

遺伝子や核酸医薬に立脚した分子治療の重要性は世界的にも強く認識されており、その鍵となるベクターの開発、とりわけ、安全性や生産性に優れる非ウィルス型人工ベクター開発の気運は我が国を含めた世界各国において、近年とみに高まっている。事実、米国における「Cancer Nanotechnology Plan」あるいは欧州における「Nanomedicine」プロジェクトにおいても人工ベクター開発は最重要課題の一つに選定されており、精力的な研究開発が始まっている。しかしながら、これら国内外の試みにおいては、依然として生体内での治療効果を確認するまでに至った例は非常に少なく、ウィルスベクターの後塵を拝しているのが実状である。一部、臨床試験にまで至った例も報告されているが、その場合にも、固形がんへの局所投与によってサイトカイン産生増強効果をねらうと言った特異性の低い間接的治療効果に基づく例、裸のプラスミドの筋肉内注射という極めて限定的かつ特殊な投与法、極端に高い核酸医薬投与量を必要とする治療例、など本研究構想が目指す安全かつ高効率の遺伝子・核酸医薬治療にはほど遠いのが現状である。この様な実状を打開するためには、既存材料の単なる組み合わせや改良によっていたずらに応用的な側面のみからベクター開発を行おうとするのではなく、標的認識機能や環境応答機能などのマルチ機能を数十nmスケールの中に的確に創り込んだナノ構造デバイスの構築が極めて重要である。

このような背景において、片岡グループでは、高分子ミセル型ナノ構造デバイスを構築するブロック共重合体へのインテリジェント機能の創り込みとその機能検証を行った。標的細胞内における効率的な遺伝子導入を実現するためには、ナノデバイスの侵入経路であるエンドソーム小胞から細胞質への移行効率の向上が重要であり、本研究では、極めて低毒性で、この過程を促進するポリカチオン構造(PAsp(DET))を見出した。そのポリエチレングリコール(PEG)とのブロック共重合体(PEG-PAsp(DET))から構成されるナノ構造デバイスは、初代培養細胞を含めた種々の細胞に対する低毒性かつ効率的な遺伝子導入を可能とし、経肺投与や骨セメントとの混合による移植などの生体内への局所投与において、効率的な遺伝子導入とそれによる治療効果を確認した。これらの成果は、従来まで使用されてきたポリエチレンイミン(PEI)やリポフェクタミンなどの非ウィルス型遺伝子ベクターでは達成困難であり、具体的疾患モデルに対する治療効果まで確認できたことは、学術的のみならず実用的にも当該分野に大きなインパクトを与えるものと考えられる。今後は、ナノ構造デバイスの機能の最適化と製造プロセスの構築に加えて、治療目的に応じたスムーズなトランスレーショナル研究を推進することで、臨床展開へと進むことが期待される。

一方、ナノ構造デバイスの標的細胞による効率的な取り込みを達成する目的において、デバイス表面へのリガンド分子の導入は有効であるが、本研究では、ナノ構造デバイスへのリガンド導入法を確立し、導入したリガンド分子が有効に機能することを確認した。これは、ナノ構造デバイスの全身投与による遺伝子治療を実現する上で基盤となる成果である。近年、リガンド分子によりナノ構造デバイスの細胞内取り込み経路と細胞内動態が異なることが明らかとされつつあり、リガンド分子によるオルガネラ・ターゲティングの実現が強く期待される。これに関連して、本研究では、Click Chemistryなどの水中で複数の異なるリガンド分子をデバイス表面にon-demandで導入する技術を確立することができた。今後は、リガンド分子の探索とリガンド導入ナノ構造デバイスの機能検証を推進することで、実用的なナノ構造デバイスの構築を目指し、研究を展開する。

また、全身投与による遺伝子デリバリーにおいては、標的に到達するまで高い構造安定性を維持し、標的細胞内においては効率的に機能発現するナノ構造デバイスの構築が必要である。このような目的において、本研究では、DNAを凝縮した内核が、バッファー能を有する中間層と生体適合性のPEG外殻で覆われた3層ナノ構造デバイスを構築し、全身投与による固形ガン選択的な遺伝子発現を認めた。このような全身投与による固形ガンへの遺伝子導入に成功した例は、世界的に見ても極めて稀であり、全身投与による遺伝子デリバリーを実現するための新しいベクター設計として世の中に大きなインパクトを与えるものと考えられる。今後は、体内動態を解明し、それを改善することで、全身投与によるガン遺伝子治療の実現を目指す。

ジスルフィド(SS)架橋を導入したナノ構造デバイスは、細胞外における高い安定性と細胞質内における効率的なDNAの放出を実現し、in vivo環境において有効に機能する分子設計であることが示さ

れた。また、SS架橋導入ナノ構造デバイスは、凍結乾燥に伴う粒径変化や遺伝子発現効率の減少が認められず、製剤性に優れたナノ構造デバイスであることが明らかとなった。さらには、高分子ミセル内核へのSS架橋の導入は、リガンド機能を著しく高める効果があることを本研究を通じて明らかとした。このように、ナノ構造デバイスへの環境応答機能の導入は、ナノ構造デバイスの機能と実用性を飛躍的に高めるものと考えられ、様々なナノ構造デバイスの分子設計にSS架橋を導入することを計画している。また、細胞内環境に応答してPEGが脱離するシステムなどの新規ナノ構造デバイスの構築にも取り組んで行きたいと考えている。

外部からの物理エネルギーの照射によるナノ構造デバイスの機能発現の時空間制御は、遺伝子治療の有効性と安全性を高める方法として期待される。本研究では、光応答性のナノ構造デバイスを構築し、*in vivo*において光照射部位に選択的な遺伝子導入を達成することに世界で初めて成功した。近年、2光子吸収レーザーなど深部組織に対応したレーザーも開発されつつあり、このような光を利用した遺伝子導入法の実用化も現実味を帯びつつある。今後は、マルチ機能化ナノ構造デバイスの設計において、このような物理エネルギーに応答する素子を搭載し、生体内バリアを物理エネルギーにより回避するようなナノ構造デバイスの構築を推進していく。

このように本研究では、遺伝子ベクターとして機能する高分子ミセル型ナノ構造デバイスの設計理論の動物実験レベルでの機能発現を確認することに成功した。今後は、本研究で得られた要素技術を複合化したマルチ機能化ナノ構造デバイスを構築し、具体的疾患モデルの治療実験を推進することによって、真に社会に役立つナノテクノロジーに発展させていきたいと考えている。

3.2 エンベロープ型ナノ構造体デバイスの調製とその遺伝子ベクターとしての特性解析

(北海道大学 原島グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

研究実施内容

原島グループでは、多機能性エンベロープ型ナノ構造デバイス(MEND)を中心に、その構造体形成手法を開発するとともに多機能化を目指した研究開発を行い、細胞内動態に基づく機能解析を通じて導入遺伝子の発現機構との関連を検討し、さらなるMENDの性能向上・機能化のためのフィードバックとし、動物実験による機能評価を通じて*in vivo*での遺伝子発現を行いうるエンベロープ型ナノ構造デバイスの総合的な開発を行った。以下にそれぞれの研究項目の概要を述べる。

- (1) 多機能性エンベロープ型ナノ構造デバイス(MEND)の構築: 本研究項目では、凝縮した形態を取る遺伝子の周りをタンパク質が被った自己組織化構造(カプシド)の外側に、更に脂質二分子

膜を主体とする膜構造(エンベロープ)を形成するエンベロープ型ウイルスに対応する人工ウイルスとして、エンベロープ型ナノ構造デバイスの創製を目標とした。すなわち、適切な構造のポリカチオンとの複合体形成に基づいて遺伝子の凝縮過程を厳密に制御し、脂質二分子膜を主体とするエンベロープ内に遺伝子を封入し、かつ表層に標的認識リガンドと細胞内環境応答型素子を装着したナノ構造デバイスを構築する研究を推進した。

- (2) 細胞内動態の定量的解析: 遺伝子ベクターの開発を行うにあたり、通常はレポーター遺伝子の活性を指標に最適化を行っている。しかしながら、細胞内の動態挙動をブラックボックスにしてしまうと、本当の律速段階を見ることができず、真の最適化はできない。そこで、本研究では、ベクター開発だけではなく、細胞内動態を解析する方法論の開発と、本技術を基に動態解析をする項目を設け、効率的にベクター開発にフィードバックできる体制を整えるよう計画をたてた。ローダミンにより蛍光ラベル化した外来遺伝子をトランスフェクションし、細胞内オルガネラであるエンドソームや核をそれぞれLysosensorDND-189やHoechstによる多重蛍光染色により染め分けをした上で、共焦点レーザー顕微鏡観察によりオルガネラへの局在を解析することを目指した。顕微画像解析ではZ軸方向に断続的に画像を取得し、遺伝子クラスターの面積を指標として定量化した。目標として、ウイルスベクターのなかで最強の遺伝子発現レベルを誇るアデノウイルスを目標とし、現在の遺伝子ベクターの律速段階がどこにあるのかを明らかにしながら人工ベクター開発へフィードバックした。また、核移行量をより厳しく評価するために、PCRによる核内到達遺伝子量の定量も行った。
- (3) *in vivo*デリバリー: 本研究項目では、*in vivo*においても組織選択的かつ細胞選択的に標的細胞(がん細胞)に内包物を送達可能であることを実験動物(主としてマウス)により検証した。*in vivo*への適応を目指すにあたり、血清耐性を示すMENDの構築を行うこととした。また、MEND表面にPEGを修飾し、血中滞留性と腫瘍への移行性を確認し、マーカー遺伝子の発現を指標に遺伝子発現を評価することとした。さらに、本PEG修飾MENDの*in vitro*及び*in vivo*における遺伝子発現レベルを評価した。その結果、PEGは血中滞留性の向上には有用であるが、腫瘍到達後の遺伝子発現は非常に低いことが予想され、腫瘍到達後に切断される新規の血中滞留性素子を開発した。

なお、研究を進める過程での新展開から生まれた目標としては、以下の3項目をあげることが出来る。

- (1) 多重型多機能性エンベロープ型ナノ構造デバイス(MEND)の構築 : 非分裂細胞への核内輸送効率を向上させる必要から、細胞内のすべての膜障壁を効率よく融合で突破する戦略が、細

胞内動態解析の結果生じた。これを実現するためには、突破する生体膜の性質に適合した脂質膜を厳密に重層した高次構造を有するMENDが必要になり、そのための基本構造の構築を目標とする研究を推進した。

- (2) *in vivo*デリバリー：従来型のPEGを修飾したMENDの*in vitro*における遺伝子発現活性は極めて低く、PEG修飾は血中滞留性の向上には有益であるが、いったん腫瘍へ取り込まれた後は発現効率を阻害してしまうというジレンマが生じることを明らかとした。本問題を解決するために、腫瘍特異的に発現するmatrix metalloprotease (MMP)によって分解されるPEG脂質(PPD)の調製を試みた。
- (3) 核内動態制御：アデノウイルスと非ウイルスベクター間の数千倍の発現効率の違いは、細胞内動態よりもむしろ、核移行後の発現効率にあること、すなわち、遺伝子(外来DNA)を核へ送達するだけでは発現が不十分であることが示された。この結果から、核に送達された後の外来DNAの動態を解析すること、及びその制御を行うことの重要性が明らかとなった。また、遺伝子発現だけではなく、細胞内の蛋白質を利用した遺伝子修復にも着目し、核内動態制御の観点から改良することを目標とした。

研究成果

(1) 多機能性エンベロープ型ナノ構造デバイス(MEND)の構築

(a) 多機能性エンベロープ型ナノ構造デバイス(MEND)構築構想

本研究の開始時に目標として掲げたように、ポリカチオンとの複合体形成に基づいて遺伝子の凝縮過程を厳密に制御し、脂質二分子膜を主体とするエンベロープ内への遺伝子の封入を目指して検討を行った。設計したエンベロープ型ナノ構造デバイスは、凝縮化遺伝子ナノ粒子(コア)と脂質膜表面に多種類の機能性素子を搭載することが可能であるため、多機能性エンベロープ型ナノ構造デバイス(Multifunctional Envelope-type Nano Device: MEND)と命名した。

まず初めに、遺伝子の凝縮過程を制御し、細胞への取り込み及び*in vivo*における細網内皮系の回避が可能な大きさ(100nm前後)のナノ粒子とするため、ポリカチオンとプラスミドDNAを種々のカチオン／アニオン比で厳密に混合するとともに、カチオンとアニオンの混合方法を制御することで、意図する表面電荷とサイズを有する凝縮化遺伝子ナノ粒子を調製する技術を確立した(K. Kogure et al., J. Control. Release **98**(2004), 317-323)。さらに、プラスミドDNA以外の核酸、すなわち短い鎖長のオリゴDNAやsiRNAについても凝縮化について検討を行った結果、オリゴDNAは、プラスミドDNAに比べて著しく短いにもかかわらず、同様に様々なポリカチオンにより、100nm以下のナノ粒子として凝縮可能であった。ところが、意外にもsiRNAは、通常用いられるポリカチオン(ポリ-L-リジン:PLLやプロタミンなど)では凝縮化が困難であり、ステアリル化オクタアルギニン(STR-R8)など限られたものによってのみ

凝縮化されることが明らかになった(特願2005-367274; Nakamura et al., J. Pharm. Pharmacol. **58**(2006), 431-437)。

これらのナノ粒子を脂質エンベロープ内に封入するために、まず、すでに論文報告されている detergent dialysis 法を用いて、その成否を検討したところ、うまく内包を行うことが出来なかった。完全に可溶化した脂質／界面活性剤混合ミセルを用いるdetergent dialysis法は、フリーのプラスミドDNAを封入するには適していたが、ナノサイズの粒子には適用できないことが判明した。このため新たな方法として、乾燥脂質薄膜とナノ粒子との静電的相互作用を利用した脂質膜水和法を考案し、高い効率(70%以上)で脂質エンベロープ内に凝縮化遺伝子ナノ粒子を封入することにより、MENDを構築することに成功した(Kogure et al., J. Control. Release **98**(2004), 317-323)。

このMEND表面に細胞膜透過性ペプチドであるR8を脂質量の5mol%程度修飾することにより得られるR8修飾MEND(R8-MEND)は、培養細胞HeLaおよびA549において、最強のウィルスベクターであるアデノウィルスと同等の遺伝子発現活性を示した(PCT/JP2004/14500)。さらに、アデノウィルスが高い細胞毒性を示したのに対して、R8-MEND処理細胞ではほとんど毒性は認められなかった。さらにR8-MENDに、siRNAプラスミドDNAを封入した場合、マーカータンパク質(ルシフェラーゼ)を安定に発現している細胞に対して、約70%の特異的活性抑制効果を示したことから、少なくとも70%以上の細胞に導入され機能を発揮できることが明らかになった(Moriguchi et al., Int. J. Pharm. **301**(2005), 277-285)。また、抗ルシフェラーゼオリゴDNAおよびsiRNAを封入したR8-MENDも著しく高いルシフェラーゼ活性抑制効果を示すことが明らかになった(特願2005-367274; Nakamura et al., J. Pharm. Pharmacol. **58**(2006), 431-437)。

(b) R8-MENDの取り込み経路(R8密度による取り込み経路の制御)

このようなR8-MENDの高い機能性の原因を明らかにするために、種々の細胞取り込み阻害剤を用いた実験を行い、R8-MENDの細胞内取り込みメカニズムを培養線維芽細胞NIH3T3において詳細に解析したところ、R8/DNA複合体とは異なり、従来のエンドサイトーシスではなく、マクロピノサイトーシスによって細胞に取り込まれることが明らかになった(Khalil et al., J. Biol. Chem. **281**(2006), 3544-3551)。クラスリン介在性エンドサイトーシスによってエンドソームとして取り込まれたものは、ライソゾームと融合することで容易に分解を受けてしまうのに対し、マクロピノサイトーシスによって取り込まれた場合、マクロピノソームはライソゾームとの融合が起らないため分解を回避できると考えられており、R8-MENDの高い機能性は、このライソゾーム分解回避に起因していることが示唆されている。さらに興味深いことに、R8の密度を5%から0.8%に下げたときには、マクロピノサイトーシスではなく、クラスリン介在性エンドサイトーシスで取り込まれることが明らかとなり、MEND表面へのR8の提示密度によって、細胞への取り込み及び細胞内動態を制御できることを見出した(Khalil et al., J. Biol. Chem. **281**(2006),

3544-3551)。このような人工デリバリーシステムはこれまでに報告されておらず、本研究で構築したMENDが始めてのものであると認識している。

(c) PEG-MENDの構築

R8-MENDは粒子径が300nm前後と大きいために、例えば*in vivo*でがん組織を標的として静脈内投与を行う場合には、そのサイズ故に細網内皮系によって補足されてしまう。また、R8-MENDの構造を最新の位相差透過電子顕微鏡(岡崎統合バイオサイエンスセンター永山教授との共同研究)によって観察したところ、脂質エンベロープは何層にも重なっており、非常にヘテロな構造が混在していた。そこで、より小さく、PEGを表面に提示することによって血中滞留性を付与したMENDを構築するため、界面活性剤を豊富に含みながら膜構造を保持した状態の小さな一枚膜小胞(SUV*)を用いたMENDの新しい構築方法を考案した(特願2004-360640)。この方法は、電荷を有するナノ粒子に反対荷電を有するSUV*を共存させ、静電的相互作用により結合させた状態から、界面活性剤を除去することによってSUV*同士の膜融合を誘起し、ナノ粒子を脂質膜でコートするものである(Sasaki et al., Int. J. Pharm. **296**(2005), 142-150)。このような方法はこれまでに報告されておらず、全く新しい方法である。この方法の後、脂質膜水和法でもPEGを表面に有するMENDの構築に成功している(Yamada et al., Biol. Pharm. Bull. **28**(2005), 1939-1942)。このPEG-MENDの構造を電子顕微鏡観察したところ、エンベロープ膜は一枚のみであることが確認された。

(d) GALAのトポロジーコントロール

MENDは、種々の機能素子を搭載することが可能であるが、本研究においては、機能素子のトポロジーをコントロールすることが、それらの機能発現に不可欠であることを見出した。本研究の構想時には、エンドソーム脱出用機能素子としてpH感受性ペプチドであるGALAに着目していた。GALAは、エンドソーム内環境(酸性pH)になると、コンフォメーションが変化しランダムコイル構造からより疎水性の高い α ヘリックス構造へと転換する。それによって、脂質膜(エンドソーム膜)と相互作用し、エンベロープ型ナノ構造デバイスの脂質膜との膜融合を誘起すると期待された。ところが、エンベロープ型ナノ構造デバイスのエンベロープ構造モデル(リポソーム)とGALAペプチドを共存させただけ、あるいはリポソームの内部(内水相)にGALAを封入した状態では、膜融合は誘起されなかった。このことから、GALAはリポソーム膜表面に存在していることが重要であろうと予想し、新たにコレステリル基を導入したCholesteryl-GALA(Chol-GALA)を合成し、リポソーム膜に導入したところ、見事に効率よい膜融合が誘起された(PCT/JP2005/12860; Kakudo et al., Biochemistry **43**(2004), 5618-5628)。このことから、GALAは、エンドソーム膜と接触するエンベロープ表面に提示される必要があることが認識され、機能素子のトポロジーコントロールが機能発現に不可欠であることが明らかになった。

(e) R8のトポロジーコントロール

細胞膜透過性ペプチドR8は、細胞への取り込み効率が非常に高く、クラスリン介在性エンドサイトーシスとは異なる経路で取り込まれ、さらに低温条件でも取り込まれる性質を有している。一方、R8ペプチドは非常に高いカチオン性を有しているため容易にプラスミドDNAを凝縮することでナノサイズ粒子を形成する。このR8/DNA複合体の遺伝子導入能力をルシフェラーゼ遺伝子の発現活性により評価したところ、非常に高いルシフェラーゼ活性を誘導することに成功した。この高い遺伝子発現活性は、R8ペプチドのユニークな取り込みメカニズムに依存していることが予想されたため、その取り込みメカニズムおよび細胞内動態を詳細に検討した結果、意外にもR8/DNA複合体は、クラスリン介在性エンドサイトーシスで取り込まれることが明らかになった(Khalil et al., *Gene Ther.* **11**(2003), 636-644)。ところが、上述のようにR8をMEND表面に5mol%修飾したR8-MENDの取り込みメカニズムはマクロピノサイトーシスであった(Khalil et al., *J. Biol. Chem.* **281**(2006), 3544-3551)。このように、R8/DNA複合体とR8-MENDが異なる経路で取り込まれるのは、R8ペプチドが高い自由度を持った状態で細胞に提示されるか否かによると推察された。さらに、前述のようにR8の密度の違いによって細胞取り込み経路が変わることも、R8のトポロジーの違いを反映したものであると考えられる。これらのことから機能性素子のトポロジーコントロールが重要であることが確認された。

(2) 細胞内動態制御

(a) GALAによるエンドソーム脱出

がん細胞への取り込みを促進する目的でトランスフェリン(Tf)をPEG先端に付けたTf-PEG-MENDは、レセプター介在性エンドサイトーシスで取り込まれるが、エンドソーム脱出素子を持たない場合には、細胞質に凝縮化遺伝子コアを放出することができない。エンドソーム脱出素子として前述のChol-GALAを導入したが、このときの遺伝子発現活性は、GALA無しの場合の10倍程度増加したが、遺伝子コアの放出は十分ではなかった。この原因は、PEGの立体障害によるエンドソーム膜との融合阻害であると推察された。そのため、PEG先端にGALAを導入したPEG-GALAを新たに合成し、MENDに導入したが、Chol-GALAの場合と同程度であり、コアの放出は不十分であった。そこで、両GALA誘導体を組合せ、エンベロープ膜にChol-GALAを、PEG先端にGALA導入したMENDを構築したところ、両GALA誘導体が相乗的に作用することにより、遺伝子発現活性は100倍上昇し、コアも完全に放出されるようになった。このように、GALAの三次元的配置により凝縮化遺伝子ナノ粒子を効率よく細胞質に放出できるシステムの開発に、初めて成功した。

(b) R8によるエンドソーム脱出

プラスミドDNAを封入したR8-MENDは、高い遺伝子発現活性を有していることから、核への効率よ

いデリバリーシステムであると言えるが、一方で、siRNAやオリゴDNAなど細胞質で機能すべき機能性核酸を封入した場合にも、高い効果(特異的遺伝子抑制効果)を発揮することを見出している(特願2005-367274; Nakamura et al., J. Pharm. Pharmacol. **58**(2006), 431-437)。すなわち、R8-MENDは、細胞質への効率よいデリバリーシステムでもある。このことは、前述のようにR8によってMENDがマクロピノサイトーシスで取り込まれ、ライソゾーム分解系を回避できることによるだけではなく、エンドソーム(マクロピノソーム)からの脱出にもR8が関与し、促進していることが示唆されている。このことから、R8は取り込みとエンドソーム脱出のための「多機能性因子」であることが示された。

(c) 核膜孔複合体を介した凝縮化遺伝子コアの核内輸送

遺伝子が最終的に機能するためには、核膜を突破し、その転写部位である核内へデリバリーする必要がある。ここでは、本バリアの突破に向けて、様々な試みを行ってきた。

第一世代の戦略として、核移行性シグナル(NLS)を遺伝子へ直接修飾するという戦略を試みた。BSAなどの分子量の大きなタンパクに、SV40由来のカチオン性に富む核移行シグナルを修飾することで、エネルギー依存的に直径39nmまでの分子が核膜孔を通して導入されることが示されている。本アプローチはこのタンパクの核移行のメカニズムを応用したものである。しかしながら、マイクロインジェクションなどで評価する限り、遺伝子の核膜透過の亢進を示唆する結果は得られなかった(Tanimoto M et al., Bioconjugate Chem(2003), **14**(2003), 1197-1202)。この原因として、遺伝子の負電荷とNLSの正電荷の間で静電的相互作用が生じ、NLSのレセプター蛋白(importin)による認識が阻害されることが挙げられる。

このような静電的相互作用を回避する方法として、NLSを遺伝子そのものではなく、遺伝子を凝縮化するベクター側に修飾するという方法論を確立した。遺伝子とベクターを静電的に相互作用させることにより、遺伝子の持つ負電荷を中和できるために、NLSの機能を促進することが期待される。細胞質や、核内へのマイクロインジェクション実験に基づいて、ポリカチオンとpDNA複合体の核移行性とその後の転写効率の評価を行った。細胞質へマイクロインジェクションした後の遺伝子発現効率は、核移行効率と核内転写効率のハイブリッドパラメーターであり、核内インジェクション後の発現効率は核内転写効率を反映する。したがって、細胞質内マイクロインジェクション後の発現効率を核内マイクロインジェクション後の発現効率で除することによって求まるNTscore(Nuclear transfer score)は、核移行効率のみを純粋に示すパラメータである。この値を指標にさまざまなポリカチオンとDNAの凝縮体のNTscoreを比較した結果、アデノウィルスのコアを形成するペプチドmuにNLSを結合させたNLS-mu(Akita et al., J Gene Med **8**(2006), 198-206 特願2004-254911)やプロタミン(Masuda et al., FEBS Lett **579**(2005), 2143-2148)などが、優れた核移行性と核内転写を示すポリカチオンであることを実証することに成功している。

R8-MENDは、前述のようにHeLa細胞やA549細胞などの分裂細胞系において、アデノウィルスと同等の遺伝子発現活性を示したため、非分裂細胞である樹状細胞においても、同様に高い遺伝子発現活性が得られると期待して、遺伝子導入を試みた。しかし、これらの素子を組み込んでも、全く発現活性が得られなかった。共焦点レーザー顕微鏡観察を行ったところ、細胞質には多くの遺伝子が導入されていたが、核内には全く認められなかった。このことから、非分裂細胞では細胞分裂に伴う核膜の消失が起こらないため、核移行素子を有していないR8-MENDは核膜を突破できなかったことが示唆された。そこで、非分裂細胞の核膜を積極的に突破する戦略として、NLSによる細胞内の核輸送システムを利用し、核膜孔複合体を介して凝縮化遺伝子コアを核内に輸送することを考えた。アデノウィルスのゲノム核内輸送メカニズムにヒントを得て、細胞質に導入されたMEND表面にNLSを提示できるようにし、細胞質中でimportinタンパク質に認識させ、核膜孔複合体まで牽引してもらい、核膜孔複合体をNLS/importinが通過することによってエンベロープ膜が崩壊し、凝縮化遺伝子コアが引きずり込まれることで核内に送達できるのではないかと考えた。このとき、核膜孔複合体は、30nm程度の非常に小さい穴であるため、通常のコア粒子では透過できないと思われ、柔軟性の高いプロタミン／DNAを用いた。また、細胞内にNLSを提示した状態で存在させるため、二枚のNLS提示エンベロープを有し、膜融合によって細胞質に進入できる二枚膜MEND (NLS-DMEND)を設計、構築した。マウス骨髄から単離した樹状細胞に、NLS-DMENDを接触させ、酸性条件にすることで細胞膜との直接膜融合を誘起し、細胞質にNLS-DMENDを導入した場合、共焦点レーザー顕微鏡観察によって核内への遺伝子の送達を確認されたとともに、R8-MENDの100倍もの遺伝子発現活性を誘導することに成功した(PCT/JP2006/305994; Nakamura et al., Biol. Pharm. Bull. **29**(2006), 1290-1293)。

もうひとつの方法として、従来の「核膜孔経路」とは全く異なる遺伝子導入経路として、ベクターを構成する脂質と核膜との融合に基づいた「核膜孔を介さない経路」を提唱した。本戦略の実現には、1枚のエンドソーム膜、2枚の核膜と多段階に融合する事が必須であり、各々の膜融合に最適な脂質組成の膜が正しい順序で多重化されている必要がある。本研究では、ポリカチオン／DNA凝集体をコアとし、内膜に核膜、外膜にエンドソーム膜と融合するのに最適な脂質組成の脂質膜でコーティングし、さらに分解経路を回避可能なマクロピノサイトーシス経路を介して取り込ませるためにオクタアルギニン(R8)を外膜に修飾した脂質膜多重型MEND(T-MEND)を創製した。本T-MENDは免疫系の非分裂細胞に高い遺伝子発現活性を有する事から、核膜融合を介した遺伝子デリバリー戦略が有効である事が示された(特願2005-289411; 論文投稿中)。

(3) 細胞内動態の定量的解析

これまで多くの細胞内動態制御素子が、世界中の研究者によって開発が進められてきた。しかし、従来の遺伝子ベクターの開発は、個々の細胞内動態制御素子を組み込んだ際に、どれだけ遺伝子

発現が上がったかということが評価基準であり、どこまであげれば良いのか、また、細胞内動態の観点からどこを改善すれば遺伝子発現を劇的に上げる事ができるのかなどの定量的な議論がほとんどなされてこなかった。そこで我々は、ウィルスとの細胞内動態を定量的に比較することにより、人工ベクターの開発を行う上で新しいコンセプトが生まれるであろうと考えた。まず、現在の人工ベクターと目標となるウィルスベクターの細胞内動態比較と発現効率を評価し、「どこが」「どれだけ」「なぜ」劣っているかを明らかとした上で、その律速段階となる部分を改善するという戦略をとることにした。このような細胞内動態評価を新規遺伝子デリバリーシステムの開発へとフィードバックすることは、人工ベクターを合理的に開発する上で有用である。しかし、この戦略をとる為には、細胞内動態を定量的に評価する方法論の確立が必要である。そこで、細胞内動態を解析する新たな方法として、共焦点レーザー顕微鏡を用いて、エンドソーム／リソソーム、細胞質、核内の遺伝子量を同時に測定する方法論を開発した(Akita et al., Mol Ther **9**(2004), 443-451)。本方法は、エンドソーム／リソソーム、及び核などのオルガネラの染め分けをしてローダミンラベルした遺伝子の局在を明らかにした上で、遺伝子のクラスター面積を遺伝子量の指標として3次元的に定量する方法である(Confocal Image-assisted 3-Dimensionally Integrated Quantification: CIDIQ)。本方法で得られる細胞内オルガネラへの局在分率とリアルタイムPCRを用いて算出される細胞への取り込み量の積より、核オルガネラに存在する遺伝子量が算出される。この定量評価系を用いて、3種の人工ベクター間の細胞内動態を評価した結果、細胞内動態特性が大きく異なることが明らかとなった。特に、市販のトランスフェクション試薬であるLipofectAMINE PLUSは、わずか1時間という短時間で核へ遺伝子を送達させることが明らかとなった。

本方法を用い、我々は、人工ベクターとウィルスベクターの代表として、LipofectAMINE PLUS (LFN)とアデノウィルスベクターを選び、両者の細胞内動態比較を行った(Hama et al., Mol Ther **13** (2006),786-794)。これらのベクター間では、同程度の遺伝子発現を示すために必要な遺伝子数は、LFNの方がアデノウィルスよりも数千倍も多く必要であるという結果が得られた。この差が細胞内動態のどの過程に起因するかを明らかとする事は重要である。まず、細胞への取り込み過程を比較した結果、アデノウィルスと比較して、LFNの方が4倍効率の高いことが明らかとなった。一方、いったん細胞内に取り込まれると、遺伝子のエンドソーム脱出は同程度であるものの、核移行効率はアデノウィルスの方が効率的であった。しかし、この差は数倍程度の違いであり、数千倍という発現効率の差を説明するには不十分である。最後に核移行量を比較したところ、同程度の発現を示すのに必要な核内遺伝子量は、LFNの方がアデノウィルスよりも数千倍も必要であることが明らかとなり、遺伝子発現量を核移行量で除した核内発現効率は、アデノウィルスの方が8100倍も高いことが示された。この結果は、人工ベクター開発においてこれまで盲点となっており、本領域の研究者にとって大きな衝撃をあたえた。本研究結果は、細胞内動態のみでなく、核移行後の転写過程も効率化しなければならないという事を示し

ている。

また、その原因を明らかにすべく、高感度in situ hybridization法を開発し、核内の脱凝縮型DNAを検出した。LipofectAMINE PLUSの方が核内に送達された遺伝子量は多いにもかかわらず、実際に核内で検出される脱凝縮型DNAはアデノウィルスのほうが圧倒的に多いことがわかり、核内における解離過程の悪さが人工ベクターの課題点となることが明らかとなった。

さらに、非ウィルス性遺伝子ベクターの投与量と遺伝子発現との間には、正の非線形性が存在するということが本研究を推進する過程で明らかとなった。この非線形性の原因がどこにあるのかを解明するためには、非ウィルス性遺伝子ベクターの細胞内動態 (intracellular pharmacokinetics: IntPK) と核内動態 (pharmacodynamics: PD) を別個に解析する必要がある。そこで、全細胞および核内に送達されたプラスミドDNA量を定量するために、R8-MENDおよび代表的遺伝子導入試薬LipofectAMINE PLUSをNIH3T3細胞にトランスフェクションした後、全細胞および単離した核からプラスミドDNAを抽出し、独自の工夫を施すことによって定量的real-time PCRによる定量比較に成功した (特願2005-10997)。その結果、予想外に核移行までの過程 (IntPK) ではなく、核移行後すなわちPDに非線形性が見出された (特願2005-061677; Moriguchi et al., J. Control. Release **110**(2006), 605-609)。

(4) 核内動態制御

(a) ウィルスベクターと非ウィルスベクターの核内動態の定量的評価

遺伝子の転写効率を考える上で、遺伝子のポリカチオンからの解離 (decondensation) 効率の上昇は重要であると推定した。そこで、各種ポリカチオンとpDNAの凝縮体を核内マイクロインジェクションし、遺伝子発現を評価した。pDNAとポリカチオン (ポリ-L-リジン (PLL) またはプロタミン) の複合体を核内へマイクロインジェクションしたところ、pDNA-プロタミン複合体からの発現効率が有意に高いことを見出した (Masuda et al., FEBS Lett **579**(2005), 2143-2148)。また、アデノウィルス由来mu蛋白は、高い核移行性を有するものの、核内転写効率が悪い点が問題であったが、リジンに富んだ核移行性シグナルを融合させる事で、効率的な核内転写効率の促進が発揮された (Akita et al., J Gene Med **8**(2006), 198-206 特願2004-254911)。また、上述したように、LipofectAMINEで導入したpDNAからの発現効率は、組換えアデノウィルスDNA中の同一プロモーター・遺伝子の発現効率 (核内DNA 1コピー当たりの発現量) に比較して数千倍低いことが明らかとなった (Hama et al., Mol Ther **13**(2006), 786-794)。これは、カチオン性脂質との解離 (decondensation) の効率が低いことが核内転写効率に影響したと考えられる。

(b) 非ウィルスベクターの核内動態の非線形性

上述のように、非ウィルスベクターの投与量と遺伝子発現にみられる大きな正の非線形性は、細胞内遺伝子量および核内遺伝子量の定量解析によるIntPKとPDとの分離評価の結果から、IntPKではなくPDに非線形性が存在することが明らかになった(特願2005-061677; Moriguchi et al., J. Control. Release **110**(2006), 605-60)。おそらく、核内における遺伝子の転写過程およびタンパク質への翻訳過程において、核内に存在する外来DNAが相乗的に作用することが、核内における非線形性の原因ではないかと推測される。従来、非ウィルスベクターの遺伝子発現能力は、核移行までの細胞内動態過程を向上させることによって促進することができると当たり前のように考えられてきたため、細胞内動態の素過程における効率を改善するための様々な取り組みがなされたわけである。しかしながら本研究により明らかにされた結果(核内における非線形性)は、これまでの常識を覆すものであり、これからの非ウィルスベクター開発における核内動態制御の重要性を示すものである。

(c) 外来DNAの核内動態の解析

培養細胞における外来DNA導入(トランスフェクション)による蛋白質産生と、直接蛋白質を導入する方法のkineticsを解析し、(i) 細胞に添加したDNA分子数の200倍以上、核へ送達したDNA分子数の4000倍以上の分子数の蛋白質が産生されること、(ii) 核内の「active DNA」の減少が、外来蛋白質減少の主要因であることを明らかにした(Yamada et al., Int. J. Pharm. **299** (2005) 34-40)。また、*in vivo*における外来DNAの核内動態を解明するために、マウス尾静脈からpDNAをhydrodynamics法により投与し、核内の外来DNA量と発現量を調べた。詳細に解析した結果、遺伝子発現効率減少の原因が(i) DNA量の減少と(ii) DNA 1分子当たりの発現量の低下(サイレンシング)という2つにあることを明らかにした(Ochiai et al., FEBS Lett. **580** (2006) 918-922)。前者に関しては、核内のヌクレアーゼによる分解と核からの排出が原因として考えられる。また、後者に関して、外来DNA 1分子あたりの発現効率がわずか数日で数百分の一に減少していることが判明した。同様に、培養細胞においてもサイレンシングが生じていた(Ochiai et al., Biol. Pharm. Bull. **29** (2006) 1294-1296)。この原因として、外来DNAのメチル化による不活性化を想定していたが、(iii) DNA 1分子当たりの発現量の低下には、DNAのメチル化は関与していないことも同時に明らかとなった。おそらく、外来DNAに結合する蛋白質の修飾が鍵を握るものと推測される。

カチオン性脂質による外来遺伝子発現は細胞周期に大きく依存することが知られている。この理由として、細胞分裂期に外来DNAが「核移行」することが提唱されていた。しかし、我々の解析の結果、核移行が細胞周期に依存しているのではなく、外来遺伝子発現を開始させる機構が細胞周期に大きく依存している可能性を見出している。この機構として、DNA結合蛋白質の量がDNA複製期に上昇し、外来DNAと複合体を形成しているポリカチオンと置換がおきdecondensationが促進することで転写が

開始されることを想定している。

また、片岡らの開発したPAsp(DET)を遺伝子の凝縮化剤として用いてMENDを調製し、トランスフェクション活性を測定したところ、天然の遺伝子凝縮体として最も効率的であったプロタミンを有意に超える遺伝子発現活性を示すことに成功した。PAsp(DET)と遺伝子の凝縮体をポリアニオンによって脱凝縮したところ、プロタミンと比較して、PAsp(DET)のほうがsuper coil型をとるDNAの割合が多く、PAsp(DET)は凝縮体形成時に遺伝子にダメージを与えにくい、マイルドな凝縮化剤であることが示された。

(d) 遺伝子の核内動態制御

上記の様に、外来DNA量の減少が遺伝子発現減少の一因であることが明らかとなった。そこで、DNA量を維持することを目的に、細胞内で複製されるpDNAを作製し培養細胞に導入した。その結果、複製型pDNAは、完全にはDNA量の減少を阻止できなかったものの、従来の非複製型pDNAよりも効率よく蛋白質を発現することを見出した。また、我々は、ヒストンに親和性のある配列をプロモーターの上流に付加したpDNAをマウスに導入した。このヒストン親和性配列が適切な位置に存在する場合、発現効率は上昇した(論文投稿中)。これは転写因子との相互作用が促進された結果であると考えている。

(e) 遺伝子修復素子の核内動態制御

標的遺伝子の配列を正常型に変換する遺伝子修復法は、遺伝子治療のもう一つの有力な方法である。この方法は、遺伝子ノックアウト法としても有望である。遺伝子修復法の一つとして、PCR産物(二本鎖DNA断片)を用いるSmall Fragment Homologous Replacement (SFHR)法が知られていた。SFHR法においては熱変性により一本鎖にするステップが遺伝子修復効率に影響することが知られており、我々は一本鎖DNAであることが核内の蛋白質による利用効率(核内動態)に影響することを示していると解釈した。そこで、遺伝子修復素子の核内動態制御のため、一本鎖環状DNAから調製した一本鎖直鎖状DNA断片を作製し、遺伝子修復効率を調べた。その結果、従来の方法に比較して1桁以上も効率良く目的配列に修復することに成功した(Tsuchiya et al., J. Gene Med. **7** (2005) 486-493, PCT/JP2005/001991)。また、この方法は塩基置換変異だけではなく、フレームシフト変異をも修復可能なことが明らかとなった(Tsuchiya et al., Biol. Pharm. Bull. **28** (2005) 1958-1962)。さらに、一本鎖直鎖状DNA断片の核内動態を調べた結果、一本鎖直鎖状DNA断片は標的DNAに挿入されることを明らかとし、相同組換えが関与していることを解明した(Tsuchiya et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. **336** (2005) 1194-1200)。また、センス一本鎖にオリゴヌクレオチドをアニーリングさせたtailed二本鎖DNAを用いることにより、修復効率が従来法の約20倍に上昇した

(PCT/JP2005/022890)。

(5) *in vivo*デリバリー

(a) R8-MENDによる毛包・毛幹への遺伝子導入

ICRマウス(4週令)の背中の毛を刈った皮膚に、マーカートンパク質(LacZおよびGFPタンパク質)をコードするプラスミドDNAを封入したR8-MENDを塗布し、2週間後に皮膚および毛を観察したところ、毛幹にLacZタンパク質(β -gal陽性)およびGFPタンパク質の発現が認められた。このことから、R8-MENDが局所投与による*in vivo*遺伝子導入に成功したことが明らかになった。この毛幹におけるマーカートンパク質の発現が誘導されたメカニズムとして、R8-MENDが毛孔中部にある幹細胞に導入され、その幹細胞が毛髪へと分化することで、毛幹にマーカートンパク質が観察されたものと推察される。さらに、代表的な遺伝子導入試薬であるLipofectAMINEと遺伝子導入効率を比較したところ、LipofectAMINEでは全く遺伝子発現が認められなかったのに対し、R8-MENDでは25%以上の高い効率で遺伝子発現が確認された。R8-MENDのみで遺伝子導入が認められた原因は、サイズの違いが考えられる。すなわち、LipofectAMINEは μ m単位の大きさであるのに対して、R8-MENDはnm単位であるため、毛孔の内部まで容易に進入できたのではないかと推察される。

これまでも、非ウィルス性遺伝子ベクターによる毛幹への遺伝子導入は報告されているが、それらは全て脱毛処理やレチノイン酸処理を行うことで、毛周期を最大の成長期であるanagen onsetに「リセット」する必要があった。しかし、R8-MENDを塗布した4週令のICRマウスの皮膚組織を詳細に解析したところ、成長期後期でありanagen onsetではない時期であることが見出された。このことからR8-MENDは、これまでの非ウィルス性遺伝子ベクターでは不可能であった成長後期に遺伝子導入可能な初めてのベクターであることが示された。ヒトの毛髪は多くが成長後期にあることが明らかにされていることから、成長後期に遺伝子導入可能なR8-MENDはヒトへの応用が期待される。

さらに、機能性遺伝子の毛包への導入を試みた。理化学研究所脳科学総合研究センターの山田博士が見出した毛髪の成長に重要な遺伝子であるBMPRI1AをコードするプラスミドをR8-MENDに封入し、ICRマウスの背中皮膚に塗布し2週間放置したところ、通常であれば表皮表面に移動する毛包が2週間後においても内奥に留まっており、またこのときの毛周期は成長後期のままであった。このことから、R8-MENDによって導入されたBMPRI1Aによって毛周期が延伸されたことが示唆され、導入された機能性遺伝子が機能を発揮できることが確認された(特願2005-061687; 論文投稿中)。

(b) MENDを用いた*in vivo*腫瘍への遺伝子治療

本研究では*in vivo*固形癌において高い遺伝子発現活性を有する血中投与型MENDの開発を最終目的とし、血中安定性向上の目的でPEGを表面修飾した際に、*in vivo*血中滞留性およびEPR効果

により腫瘍組織移行性が得られるか評価を行った。またPEG修飾MENDの*in vivo*腫瘍や*in vitro*培養系における遺伝子発現活性を評価した。

MENDの脂質膜の組成としてMEND脂質膜安定性を向上させる目的でCholesterolを30%含有させ、細胞膜と相互作用を上昇させるためにカチオン性脂質であるDOTAPと、膜融合脂質でありエンドソームからの脱出を促進するDOPEを含有したMENDを調製した。それらにPEGを2.5%,5%もしくは15%修飾したMENDを調製し脂質膜を $[^3\text{H}]$ ラベルし、マウス尾静脈より投与後6時間の血中濃度を測定した。血中濃度はPEG濃度依存的に上昇することが明らかとなった。これら血中滞留性MENDをマウス大腸ガン由来colon26担癌マウス尾静脈より投与し、24時間後の腫瘍組織移行量を測定した。血中滞留性がよいMENDほど腫瘍組織移行量が高いことから、本MENDにおいてもEPR効果による腫瘍標的化が可能であることが明らかとなった。

腫瘍到達後のPEG修飾MENDのトランスフェクション効率を測定する目的で*in vitro*培養細胞における発現実験を行った。ヒト繊維芽肉腫由来HT1080細胞にトランスフェクションし48時間後の遺伝子発現活性を測定した。PEGを修飾することにより遺伝子発現活性は1/100～1/1000に抑制されることが明らかとなった。これはPEGの修飾によりMEND表面に水和層が形成され、細胞膜との相互作用が減少するためと考えられる。

上記の結果よりPEG修飾により*in vivo*血中滞留性と腫瘍組織移行性は上昇するものの、*in vitro*遺伝子発現活性は減少することが明らかとなった。MENDの*in vivo*における血中滞留性向上にPEGは必要だが、逆に、腫瘍到達後の発現には阻害要因になるという“PEGのジレンマ”ともいうべき問題は、血中投与型遺伝子治療用ベクターの開発において多くの研究者が直面している難問である。そこで筆者らは腫瘍特異的に発現しているMMP(Matrix metalloprotease)を利用することにより“PEGのジレンマ”を解決するため以下の戦略を打ち立てた(Hatakeyama, et al. Gene Ther. in press:特願2006-49567, PCT/JP/303368)。MMPは細胞外マトリックスを分解する機能を有しており、基質認識部位のペプチド配列が明らかとなっている。MMPにより認識・切断されるペプチド配列を挿入したPEG脂質誘導体を合成することによって、腫瘍特異的なPEGの切断を誘起し、MENDの細胞膜との相互作用を上昇させて遺伝子発現活性の増加に導くという研究戦略を考え、腫瘍選択的分解性PEG脂質誘導体の合成を長崎と共同で行った。今回用いたペプチドは文献情報に従い特にMMP2によく分解されるものを用いた。14残基からなるペプチド(分子量1178.9)のN末と、末端に活性エステル基を有するPEG(分子量2192.1)を反応させ、分子量3223.8のPEG-ペプチドを得た。次にPEG-ペプチドのペプチドC末とDOPEの1級アミンを反応させ、分子量3955.2のPEG-ペプチド-DOPEを得た。また $^1\text{H-NMR}$ で構造解析し目的の化合物であることを確認した。

合成した腫瘍選択的分解性PEG脂質誘導体をMENDに修飾し、遺伝子発現活性の上昇が見られるか評価を行った。MMP2発現細胞としてHT1080細胞、またコントロールとしてMMPの発現量が低いヒ

ト腎臓内皮様細胞HEK293細胞に、DOTAP30%, DOPE40%, Chol30%から成るMENDにPEGを5%,15%修飾し、トランスフェクションし、遺伝子発現活性の評価を行った。従来のMENDにおいては、5%のPEG修飾で $\sim 1/100$ 、15%PEGでは $1/100$ 以下に遺伝子発現活性が減少した。PEG修飾によるMEND表面の水和層が細胞膜との相互作用を低下させることが原因と考えられる。

このPEGを腫瘍選択的分解性PEGに置き換えることにより、驚くべきことにHT1080細胞における遺伝子発現が約35倍の発現活性の上昇を示し、PEG非修飾MENDと同程度まで発現活性が回復した。一方、MMP発現量の少ないHEK293では発現活性が約5倍程度の上昇にとどまり低いままであった。これらはMMP2の発現量に依存している可能性があり、MMP2によりペプチドが分解されPEGが切断された結果、遺伝子発現活性が上昇したことを示唆している。

本PPDを修飾したリポソームの*in vivo*における遺伝子発現レベルを解析した。*in vivo*の結果から、PPDは血中滞留性や腫瘍移行量を上昇させるものの、PEGと比較すると劣っていることが明らかとなった。そこでPPD-MENDに対してPEGを修飾することにより滞留性・腫瘍移行性の向上を試みることにした。PEGとPPDの修飾割合は、PPDが多いとあまり滞留性が改善されず、またPEGが多いとPPDの切断による活性の上昇があまり見られないと考え、1:1として行なった。腫瘍移行量の測定および腫瘍における発現量の測定には、HT1080細胞(1×10^6 cells)をBALB/cヌードマウス(雄性:5週齢)の背部皮下に移植し、腫瘍サイズ(長径)が12-18 mmとなった担癌マウスを使用して実験を行なった。

血中滞留性は従来のPEG-MENDでは15%で一番高い値を示した。また腫瘍移行量も同様の傾向を示した。一方PEG/PPD-MENDでは血中濃度はTotal PEG濃度20%まで上昇しており、腫瘍移行量も同様の傾向であった。また20%では、PEG-MENDとPEG/PPD-MENDの腫瘍移行量はほぼ同等の値を示した。PEG-MENDおよびPPD-MENDの腫瘍における遺伝子発現活性は、腫瘍移行量と同様な上昇・減少傾向が見られたが、20% PEG-MENDと20% PEG/PPD-MENDにおける発現量には60倍以上の大きな差が見られた。以上、PPDの問題点である血中滞留性の悪さをPEG修飾によって補うことで、高い*in vivo*腫瘍における遺伝子発現活性を得ることに成功している。

(2) 研究成果の今後期待される効果

(1) 一遺伝子パッケージング法の開発

これまでに原島グループでは、凝縮化プラスミドDNAナノ粒子を脂質でコートした多機能性エンベロープ型ナノ構造デバイスMENDの構築技術を確認し、*in vitro*においてアデノウィルスに匹敵する高い遺伝子発現活性を得ることに成功している。しかしながら、その粒子サイズは不均一で幅広い分布を有しているため、血液循環系(*in vivo*)に適用する場合、さらには製品化のためのマクロスケール調製を可能にするためには、均一な粒子サイズを有するMENDの調製方法の確立が不可欠である。また、

MENDのサイズ均一化を確立することにより、従来の遺伝子発現能力が増大することが期待される。電子顕微鏡による解析の結果、凝縮化プラスミドDNAコアがMEND不均一性の原因であることが明らかになった。不均一なDNAコアは、複数のプラスミドDNAから構成されていることが示唆された。さらに、MENDの脂質膜の枚数制御も均一性を獲得するために重要であることが見出された。そのため原島グループは、均一なMENDの構築を目指して、一遺伝子(DNA)を凝縮化することによる均一なDNAコアの調製技術、および脂質膜の枚数制御技術の確立を目指す。

従来のDNA溶液とポリカチオン溶液の単純混合によるDNAの凝縮化とは全く異なる方法により、一遺伝子を凝縮化し均一なサイズを有するDNAコア調製技術を確立する。これまでの報告により、プラスミドDNA一分子が凝縮化された場合、理論的にはナノ粒子の直径は30nm程度になることが示されている。従来技術によって調製されるDNAナノ粒子のサイズは100nm前後であるが、30nmのサイズを有し非常に狭い分布の一遺伝子ナノ粒子の調製(量子化)を目指す。

従来のMEND調製技術とは全く異なる方法により、凝縮化DNAを包む脂質膜の枚数を制御する技術を確立する。さらに、技術を発展させることで複雑な機能を有するMENDの調製技術の確立を目指す。これらの基盤技術が確立された後、製品化を目指したマクロスケールへの展開も検討する。

国内外においてDNAの凝縮化／脱凝縮プロセスについて詳細に検討を行った例はほとんど報告されておらず、また一遺伝子の凝縮化に成功した例もほとんどない。しかしながら原島グループは、これまでにDNAの凝縮化／脱凝縮プロセスの評価システムを確立しており、ポリカチオンによってDNAを凝縮化するための重要な要素を見出している。そのため、これらの情報を活用することにより、一遺伝子の凝縮化によるDNAコアの均一化は達成可能であると思われる。

また、DNAコアを包埋する脂質膜の枚数制御に関しても、そのような観点から行われた研究は報告されていない。しかし、原島グループでは、DNAコアを2枚膜の脂質で包む方法を見出している。さらに、異なる性質を有する複数の脂質膜でDNAコアを包む技術についても既に検討を開始しており、ほぼ確立しつつある。これら複数の技術を組み合わせることにより、MENDの脂質膜枚数制御も達成可能であると思われる。

これらの一遺伝子パッケージ技術を確立し、均一なMENDの調製を可能にすることで、MENDの実用化が実現されると予想している。

(2) 多重型MENDの開発

本研究期間において、前述のように様々な構築技術を開発し、多様なMENDを構築することができた。しかしながら、より高度な機能性を有するMEND、例えば、細胞内の膜障壁(エンドソーム膜および2枚の核膜)を膜融合で突破することのできるMEND、さらには血管内皮細胞層を突破し、反対側にある標的細胞に遺伝子および機能性核酸を送達することのできるMEND等を実現するためには、一種

類の脂質エンベロープだけでは機能性が不足していると我々は考えている。突破する膜および細胞層に選択的に対応するためには、異なる脂質エンベロープが計画的に重層された多重構造を有するMENDを構築する必要がある。

すでに原島グループでは、異なる脂質エンベロープを順番に重層する基盤技術の開発に成功している(PCT/JP2006/300603)。このような異なる脂質膜を順番に重層する技術は、これまでに報告されておらず、原島らが世界で始めて開発した技術である。そのため、様々な脂質膜を送達戦略に沿って重層した多重型MENDを構築することが可能であると考えている。

今後、この基盤技術を核として、異なる機能性を有する脂質エンベロープを重層することにより多種類の機能性素子を複雑に配置したMENDを開発することで、これまでに不可能であった高度な機能性を有するMENDが生み出されることが予想され、様々な疾患の治療が実現されると期待している。

(3) 核内動態制御

この5年間の研究成果から、外来遺伝子の核内動態制御という重要な課題が浮き彫りとなった。従来は、核へ外来遺伝子を送達させればある意味では「終了」と見なされていたが、核へ送達した後の外来遺伝子の挙動も発現を支配している要因の一つであることを明らかにした意味は大きく、如何に核内動態を制御するのが今後の遺伝子治療研究の展開軸の一つとなると思われる。その一つは、外来遺伝子のポリカチオンからのdecondensation効率の上昇の重要性である。核へ送達した後、転写に対し抑制的に作用するポリカチオンとpDNAのdecondensationが効率的な化合物の選択やdecondensationを促進する仕掛けを考える必要がある。また、外来DNAが核の中に安定に存在しないという問題が明らかになったことで、外来DNAを核の中に安定に存在させる方法の確立が必要であることが示された。本CREST研究においては、細胞内で複製されるpDNAを作製した結果、複製型pDNAは非複製型pDNAよりも効率よく蛋白質を発現することを見出したものの、完全にはDNA量の減少を阻止できなかった。したがって、別の観点から核内における外来DNAの安定化を図る必要がある。我々は、DNA 1分子当たりの発現量の低下すなわちサイレンシングが遺伝子発現効率減少の原因の一つであることを明らかとした。現在、この原因を追及しているが、おそらく、外来DNAに結合する蛋白質の修飾が鍵を握るものと推測される。従って、原因を特定してサイレンシングを防ぐ工夫が課題となる。我々は、ヒストンに親和性のある配列を付加することで核内動態を制御可能なことを明らかとした。今後は、ヒストンやDNA結合蛋白質に着目して研究を展開させていくことが重要である。

遺伝子修復法に関しては遺伝子修復素子の核内動態を制御することにより、従来法の20倍の効率で修復させることに成功した。今後は、標的をゲノムDNA中の遺伝子とし、さらに核内動態を制御することで実用化に迫りたい。

(4) *in vivo*遺伝子デリバリー

これまで我々は、腫瘍への遺伝子発現を観察することに成功した。しかし、本発現レベルでは、いまだに治療効果を出すまでにはいたっていない。今後この遺伝子発現レベルを向上させるために、細胞内動態、特に核移行過程や、核移行後の転写活性の増強を目指す必要がある。そこで、核移行性T-MENDを用いた腫瘍用ベクターの構築や、効率的な脱凝縮を可能とする遺伝子凝縮化の開発が必須である。また、発現亢進が実現した上で、治療用遺伝子群を搭載したMENDを用いて、薬理活性を評価する必要があるだろう。

また、ターゲットとして、腫瘍以外の臓器もターゲットとする必要がある。特に、肝臓以外の正常組織では、一般的に互いに隣接する血管内皮細胞同士の結合が非常に強固であり、血管間隙を介した輸送が期待されない。そこで、臓器特異的に血管内皮細胞をターゲット可能な新規リガンドと共に、細胞内動態を精密に制御し、細胞間をトランスサイトーシスさせる革新的な技術が不可欠である。遺伝子発現効率の更なる増強と、血管内皮のバリア突破が可能となれば、*in vivo*における遺伝子治療の応用範囲を格段に拡大することが可能となる。

3.3 ナノ構造デバイス構築のための高分子精密設計(筑波大学 長崎グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

研究実施内容

長崎グループでは、ナノ構造デバイスの構築にとって不可欠なマルチ機能性高分子の分子設計を行い、センシング→プロセッシング→エフェクター活性という一連の動作を的確に行うインテリジェント・ナノ構造デバイスを創製すること目的として研究を推進してきた。このようなデバイスの創製においては、構造デバイスを構築する素材に生体適合能や環境応答能を創り込む事が極めて重要である。ここでは、自己組織化に際して、異なる機能を空間的に制御された形でデバイス内部にポジショニングし、かつ時間依存的に制御された形での構造変化を実現していくために、高分子間の相互作用と相分離性を最大限に引き出す分子設計として、ブロック共重合体に着目した。すなわち、各連鎖の末端ならびに連鎖間の連結部位にリガンド結合機能や環境応答性結合を導入し、インテリジェント性を高めるとともに、連鎖の化学構造を工夫することによって、pHや熱などの外部刺激に応答して鋭敏なコンホメーション転移を誘起する高分子の合成に取り組んだ。

また、戦略目標達成に向けてより具体的な研究実施内容として、(1)機能性核酸搭載のためのインテリジェント・ナノ構造デバイスの創製、(2)新規pH応答性PEG化ブロック共重合体からなるインテリジェント型ナノ構造デバイスの創製、(3)PEG化金属コロイドによる細胞内動態用プローブおよびナノ構造デバイスの創製という3項目を重点的に推進してきた。

研究成果

(1) 機能性核酸搭載のためのインテリジェント・ナノ構造デバイスの創製

13年度および14年度は、生体適合性の高いポリエチレングリコール(PEG)の片末端に細胞表面レセプターを認識するリガンド分子を導入し、もう片末端には細胞内環境で切断可能な環境応答性結合(・チオエステル結合およびジスルフィド結合)を介して、核酸医薬であるアンチセンスDNA及びsiRNAを連結させた核酸医薬-PEGコンジュゲート(核酸医薬-PEGブロック共重合体)の合成に成功している。また、これら核酸医薬-PEGコンジュゲートの核酸医薬がポリアニオンである性質に着目し、ポリカチオン(ポリアミン)との静電相互作用を駆動力としてウィルスと同等の大きさ(約100 nm)を有しかつ外殻に生体適合性の高いPEG層を有するcore-shell型のナノ構造デバイスを形成することを世界に先駆けて見出した(特願 203-41275; M. Oishi, et al., *Biomacromolecules* **4**(2003), 1426-1432)。

15年度から16年度にかけては、この核酸医薬を搭載したナノ構造デバイスが、血清及び核酸分解酵素に対しても安定であり、かつ選択的に標的細胞(ヒト肝癌由来細胞)に集積し、レセプター介在型エンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれた後、細胞内環境変化(エンドソーム内pH低下およびグルタチオン濃度上昇)に応答して構造変化(PEG層の脱離)を示し、核酸医薬を効率的に細胞質に放出することで、ルシフェラーゼ遺伝子(レポーター遺伝子)に対して極めて高い遺伝子発現抑制効果を示すことを見出している(M. Oishi, et al., *ChemBioChem* **6**(2005), 718-725; M. Oishi, et al., *Biomacromolecules* **6**(2005), 2449-2454)。

17年度および18年度は、核酸医薬としてsiRNAを搭載したsiRNA-PEGコンジュゲート型ナノデバイスにおいても、著しく高い遺伝子発現抑制効果を確認し、その効果は既存のlipofex型ベクターよりも高いことが明らかとなった(特願2004-254824; M. Oishi, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **127**(2005), 1624-1625)。さらに、ガン細胞において発現が亢進している酵素をコードした遺伝子を標的として、3次元培養法であるスフェロイド(細胞外マトリックスなどが存在し、1ヶ月ほど培養が可能であり、よりin vivoに近い評価系:通常の2次元的な単層培養では、体内のがん細胞の状態とは大きく異なるため培養細胞での実験結果が動物実験に反映されないことが多い。)を用いた評価を行った。その結果、ナノ構造デバイスにおいては、著しく高い抗腫瘍活性と優れた組織浸透性が生起することを既に確認している。一方、佐々木グループによって開発された機能性核酸(細胞内でクロスリンク反応を誘起)を搭載した機能性核酸-PEGコンジュゲート型ナノ構造デバイスにおいても、天然型のアンチセンスDNAよりも高い遺伝子発現抑制能と高い標的遺伝子認識能を有していることが培養細胞を用いた実験から明らかとなっている(特願2004-122124; Md. M. Ali, et al., *Angew. Chem, Int. Ed.*, **45**(2006) 3136-3140)。

本研究が指向するような、核酸医薬(アンチセンスDNA、siRNAおよび機能性核酸)の体内での安定性を向上させ、標的組織・細胞を的確に認識し、細胞内の微小の環境変化に応答して構造変化という過程を経て、細胞内の定められたポジションで搭載した核酸医薬を放出するというナノ構造デバイスを化学的手法で構築し、

かつin vivoにおいて核酸医薬を機能させようという試みは他には類を見ず極めて独創性の高いアプローチである。関係のある研究動向をあげるとすると、遺伝子治療用のDNAを送達するウィルスベクターを構築しようとする試みが世界的に活発化している。しかし、1999年米国においてのアデノウィルスベクターでの死亡事故および2002年フランスにおいてのレトロウィルスでの白血病発症事故が発生したこともあり、その安全性が懸念されている。この様な背景の下、世界各地で遺伝子および核酸医薬の体内での安定性や分布を制御し、細胞内の適所で期待通りの機能を発現させるための合成キャリアの研究が盛んに行われている。しかしながら、これらの研究で取り上げられている合成キャリアは、一部のインテリジェント機能しか有しておらず、本研究のようなセンシング→プロセッシング→エフェクター活性という主要なインテリジェント機能のすべてを充足するような合成キャリアの創製は皆無である。

(2) 新規pH応答性PEG化ブロック共重合体からなるインテリジェント型ナノ構造デバイスの創製

標的細胞内で効率よく遺伝子発現するナノ構造デバイスの構築には、体内での安定性や分布と共に、標的細胞へのターゲティング能と細胞内への侵入経路であるエンドソーム・ライソゾームから細胞質への移行過程(エンドソームエスケープ)の効率向上が極めて重要であることが14年度までの研究で明らかになってきた。

15年度からは、標的細胞へのターゲティング能とエンドソームエスケープ能を有するナノ構造デバイス構築のために、新たに細胞内エンドソームpHに応答してダイナミックな構造変化(コンホメーション転移)を誘起し、エンドソームエスケープをスムーズに行わせるための新規pH応答性ポリマーであるポリサイラミン(PSAO)を構成成分とするブロック共重合体を合成した。具体的には、末端にリガンド分子であるラクトースを有する生体適合性の高いPEG(Aセグメント)、エンドソーム内pHに応答してエンドソームエスケープを促進するPSAO(Bセグメント)、DNAを効率的に凝縮させるポリメタクリル酸2-*N,N*-ジメチルアミノエチル(PAMA)(Cセグメント)からなるABC型ブロック共重合体を新規に合成した。

さらに16年度から17年度においてこのブロック共重合体は、DNAを凝縮した内核とpH応答性(構造変化)を有する中間層、そして生体適合性と標的指向性を有するラクトース化PEG外殻から構成される3層のナノ構造デバイスを形成することが明らかとなった。また、この3層ナノ構造デバイスは、エンドソーム内pHに応答してPSAOセグメントがコイル状態から剛直なロッド状態に相転移することで膨潤(体積で2.5倍程度)し、エンドソームエスケープ能を有していることが示唆された。また、共焦点顕微鏡を用いた細胞内動態観察においても、効率的にエンドソームエスケープが起こっていることが明らかとなった。さらに、アシアログリコプロテイン(ラクトースを認識する)が過剰発現しているHuH 7細胞(ヒト肝癌由来細胞)に対しての3層のナノ構造デバイスの遺伝子導入効率は、いずれのN/P比においても高い発現効率を示した。また、その発現効率は、in vitroで高い発現効率を示すことが知られている枝分かれポリエチレンイミン(B-PEI N/P=10)に匹敵するものであることが明らかとなった。さらに、この遺伝子発

現効率は、アシアログリコプロテインの阻害剤であるアシアロフェツインを加えると著しく低下した。また、エンドソームエスケープ促進剤であるヒドロキシクロロキンを加えた実験では、遺伝子発現効率の向上は認められなかった。これらのことから、3層のナノ構造デバイスの高い遺伝子発現効率は、ラクトース基(標的指向性部位)による細胞内取込み量の増加、およびエンドソーム内pHでのポリサイラミン鎖の相転移に基づくエンドソームエスケープのためと考えられる。以上のことから、標的指向型pH応答性ナノ構造デバイスの有用性が明らかとなった(M. Oishi, et al., Bioconjugate Chem., **17**(2006), 677-688)。

(3) PEG化金属コロイドによる細胞内動態用プローブおよびナノ構造デバイスの創製:

ナノ構造デバイスの機能評価においては、細胞内および体内でのセンシング→プロセッシング→エフェクター活性という一連のプロセスの進行を解析することが非常に重要である。そのためには、ナノ構造デバイスの細胞内および体内での移行過程を追跡する適切なプローブをデバイス中に導入する必要がある。そのプローブとして着目したのが、半導体ナノ粒子(量子ドット)であり、一般の有機蛍光分子とは異なる様々な特徴を有していることが知られている。この半導体量子ドットは直径2-5nm程度の半導体の無機材料でできた粒子であり、その特徴は、1)粒径の減少に伴い伝導帯と価電子帯のバンドギャップが大きくなり、半導体量子ドットの蛍光色が粒子の粒径に依存し短波長側に移行する量子サイズ効果を示す(=量子ドットのサイズにより、蛍光波長をコントロールできる)、2)耐久性が強く光に対しても安定であり光励起によって変性や化学変性を生じにくく、蛍光の性質を失いにくい、3)蛍光が強く、寿命が長い(msオーダー)、4)蛍光ピークがシャープで対称的である、5)幅広い励起波長を有しているので単一の光源でサイズの異なる量子ドットを同時に励起できること、などが挙げられる。これらの特徴より、近年バイオイメージングのツールとして活発に研究がなされている。しかしながら、半導体量子ドットは優れたプローブではあるが、体内での安定性および生体適合性が低いことや、生体分子に対する簡便なラベル化方法がないため、その利用は制限されていた。

13年度および14年度は、これまで培ったマルチ機能性高分子の精密合成技術を駆使することで、生体適合性が高いことで知られているポリエチレングリコール(PEG)と発光ナノ粒子と相互作用を示すポリアミン(ポリジメチルアミノエチルメタクリレート:PAMA)に着目し、PEG末端に反応性官能基(アルデヒド)を有するPEG-PAMAブロック共重合体を精密合成した。

15年度および16年度においては、このPEG-PAMAブロック共重合体が半導体量子ドットとの複合体形成に際して明確な相分離挙動を示し、かつ半導体量子ドットと相互作用するPAMAセグメントを内殻とし、その周りを保護相として機能するPEGセグメントが被うという明確なcore-shell(二層)構造を構築できることを見出している。実際にこの様な手法で調製したPEG化半導体量子ドット(CdS)は、均一の粒径を有しており、高塩濃度、血清存在化などの生体環境下においても高い分散安定性と強い

発光を維持し、かつ粒径により発光色を制御できることが明らかとなった。さらに17年度では、PEG化半導体量子ドットのPEG末端官能基にリガンド分子を導入する方法論を開発した。このリガンド導入PEG化半導体量子ドットを用い、特定の生体分子(蛍光ラベル化した)を量子ドットと生体分子(蛍光ラベル化した)間の蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)に基づいて高感度で検出する手法を確立した。このようなシステムは、ナノ構造デバイスの細胞内および体内での移行過程を追跡可能なバイオイメージングプローブとしての活用が期待される(Y. Nagasaki, et al., Langmuir **20**(2004) 6396-6400)。

(2) 研究成果の今後期待される効果

本研究の戦略目標である、センシング→プロセッシング→エフェクター活性という一連の動作を的確に行うインテリジェント・ナノ構造デバイスのための高分子精密設計においては、ナノデバイスに賦与した諸機能が細胞外のみならず細胞内(in vitro)においても有効に機能することが確認できた。特に核酸医薬(アンチセンスDNA、siRNAおよび機能性核酸)–PEGブロック共重合体からなるインテリジェント・ナノ構造デバイスが、培養細胞系においても細胞内環境に応答し高い遺伝子発現抑制効果を示すことが明らかとなり、in vivoへの展開(実用化)が十分可能であることが示され、国内外の評価も高い。これまで核酸医薬のデリバリーに関する研究は、世界中で数多く研究されているが、いずれも実用化の過程で開発が滞っているのが現状である。我々が開発した、核酸医薬(アンチセンスDNA、siRNAおよび機能性核酸)–PEGブロック共重合体とポリカチオンからなるインテリジェント・ナノ構造デバイスは、最も有用な核酸医薬のデリバリーシステムであると考えられる。また、PEG化金属コロイドによる細胞内動態用プローブの開発においても同様に高分子精密設計に基づき、生理条件下においても高い分散安定性と強い発光を維持し、かつ粒径により発光色を制御できることを確認した。

今後は実際の遺伝子治療を視野に入れたナノ構造デバイスの最適化を行う。具体的には、我々が別途開発してきたPEG化金属コロイドプローブを用いて、細胞内でのセンシング→プロセッシング→エフェクター活性の可視化および体内でのナノ構造デバイスの動態評価を推進する予定である。これらの評価を通じて、構造と機能の相関を明らかにし、実際の遺伝子治療を視野に入れたナノ構造デバイスの最適化を行うと共に実用化を目指す。

また、このようなシステムは、QOLに優れた医療の実現を通じて人類を多くの難病から救うとともに、健康的な生活を保護し、社会に大きく貢献することが期待できる。

3.4 インテリジェント人工核酸の創製(九州大学 佐々木グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

研究実施内容

本研究では、高分子ミセル型ナノ構造デバイスに搭載し、RNAあるいはDNAに作用し遺伝子機能を制御するインテリジェント人工核酸の分子設計および細胞実験における機能発現評価を行い人工核酸の分子設計へとフィードバックを通した最適化を行ないながら研究を実施した。特に、インテリジェント人工核酸の基本機能としては、天然型DNAおよびヌクレオチド類縁体による受動的な遺伝子発現阻害に止まらず、DNAあるいはRNAと配列特異的かつ塩基特異的に反応することによって、細胞内で1塩基の区別を可能にする特異的な発現阻害の実現、さらには化学反応による塩基構造の変化を行い、遺伝子機能を改変する斬新なインテリジェント機能の実現に向けて研究を遂行した。これらの目標達成のために分子軌道法および分子力場計算などのコンピューター化学計算の活用に基づき、(1)配列・塩基特異的なクロスリンク反応性分子、(2) 配列・塩基特異的な官能基転移を行う優れた化学反応性ヌクレオシド誘導体、の設計と合成ならびに機能評価、(3)遺伝子発現制御を目指した非細胞系での機能評価、(4)細胞内での機能実現のためのDNA-PEGコンジュゲート体の合成、(5)片岡、長崎との共同研究による高分子ミセル型ナノ構造デバイスへの搭載と、培養細胞系を用いたアンチセンス阻害評価、(6) 3本鎖DNA形成を目的とする人工ヌクレオシドアナログの分子設計と合成、錯体形成能の評価、(7)酸化損傷塩基8-オキシグアノシン認識分子の開発、(8)核酸高次構造認識分子の開発、に取り組んだ。

さらに遺伝子配列をセンシングして反応するインテリジェント人工核酸の機能を発展させ細胞内での高感度RNA検出を目指して、(9)ハイブリダイゼーション形成によって蛍光強度を増大するセンシングシステムの開発、(10)酵素-インテリジェント人工核酸コンジュゲートの合成とハイブリダイゼーションによる酵素の活性化の研究を遂行した。

研究成果

(1) 配列・塩基特異的なクロスリンク反応性分子の設計と合成ならびに機能評価

高分子ミセル型ナノ構造デバイスに搭載され、細胞内でDNAあるいはRNAと配列特異的かつ塩基特異的に反応することによって、特異的な発現阻害および特異的な塩基変異誘起能を発現するインテリジェント人工核酸の開発を目指した。平成13年度は2-アミノ-6-ビニルプリンヌクレオシド誘導体のチオフェノール保護体を組み込んだインテリジェント人工核酸が標的とのハイブリッド形成に同期して化学架橋を形成するという機能を利用し、3本鎖DNA形成クロスリンク反応を検討した。その結果、糖部分と反応性塩基の間をアルキルスペーサーで結合した誘導体を設計し、エチルスペーサーを持つ

誘導体を用いて標的のアデニンに対して、またブチルスパーサーを持つ誘導体を用いることで、標的のシトシンに対して非常に選択的な反応の実現に成功した(F. Nagatsugi, et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**(2002), 487-489)。2本鎖を標的とする化学反応に関してはこれほど高い選択性を有するものは今までにほとんどなく、細胞内への適用の可能性も期待された。またスパーサーの長さを変えただけで劇的に反応性が変化したことは、用いたインテリジェント核酸が標的に対して錯体を形成し反応点同士が反応に適する距離に近づいたときにのみ反応することを示しており、非常に興味深い機能である。引き続き、これらの3本鎖内クロスリンク反応の点変異誘起能を検討した。モデル遺伝子とクロスリンクを形成させたのち、修復酵素欠損ヒト細胞内で複製させ、点変異を調べたところ、効率は低いものの(0.2-0.3 %)反応した塩基に対してのみ選択的に変異を誘導することが明らかになった。特に2'-OMe-RNAからなるインテリジェント核酸を含むオリゴを用いた時には、その変異の特異性は非常に高く、反応した塩基であるアデニンからグアニンへの点変異誘起が観測された。(F. Nagatsugi, et al, *Nucl. Acid Res.*, **31**(2003), e31)。これらの結果はインテリジェント核酸を用いて誘導される化学反応により変異を誘導できた初めての例である。変異誘起効率は低いものの化学反応を介して特異的変異が実現できた点は意義深い。この研究は官能基転移ヌクレオシドアナログ開発を促進する結果となった。

平成14年度はインテリジェント核酸を用いて、2本鎖DNA内で誘起される化学架橋反応のメカニズムを詳細に検討した。その結果、安定前駆体であるスルフィド保護体からビニル体への活性化も相補的な位置の標的シトシンにより加速されることを明らかにした。またスルフィド保護体を用いて2本鎖DNA形成による活性化を検討したところ、ビニル体の生成及びスルフィド基の脱離が確認され、スルフィド保護体での反応もビニル体を經由して起こることが示唆された。さらにはスルフィド保護体、及びビニル体を含むオリゴDNAと標的となる相補的な配列を持つオリゴDNAから形成される付加体の構造決定をMASS及びNMR測定により行ったところ、2つの反応性オリゴDNAから得られる付加体の構造はまったく同じであることもわかった。これらの結果からインテリジェント核酸による化学反応は複合体形成による認識(センシング)→活性化(プロセッシング)→付加体形成(エフェクター機能)というメカニズムで反応が進行することを試験管内で明らかにした。(T. Kawasaki, et al, *J. Org. Chem.*, **70**(2005), 14-23)。

平成13-15年度は、2-アミノ-6-ビニルプリンヌクレオシド誘導体が試験管内反応では中性条件下での効率が極めて低いという点の改善を検討した。分子軌道計算に基づき、反応点であるビニル基に電子吸引基であるスルフォキシド基を導入し、さらにこの構造が2本鎖DNAを形成することで再生できる構造として、“ダブル活性化構造”を持つ2-アミノ-6-ビニルプリンヌクレオシドのビススルフィド保護体を新たに設計した。この誘導体を合成し反応性を検討した結果、中性条件下でも効率的に架橋を形成することに成功した。(F. Nagatsugi et al, *Nucl. Acids Res. Suppl.*, **3**(2003), 155-156)。さらにスル

フィド構造を種々検討することで、2本鎖内で効率よく活性化され反応する新たなインテリジェント核酸の創製にも成功した。

(2) 配列・塩基特異的な官能基転移を行う優れた化学反応性ヌクレオシド誘導体の設計と合成ならびに機能評価

平成13-16年度は、誘起反応性を持つクロスリンク人工核酸の成功をもとに、分子設計概念を拡張し、化学反応により塩基構造を改変するエフェクター分子の設計を検討した。分子軌道法計算に基づき、シトシンアミノ基にシアノ基やニトロシル基を効果的に転移させる分子としてS-シアノ-6-チオグアノシンおよびS-ニトロシル-6-チオグアノシンを設計した。非経験的分子軌道計算によると低い活性化エネルギーでニトロシル基が転移することが示唆された。S-シアノ-6-チオグアノシンおよびS-ニトロシル-6-チオグアノシンを組み込んだ人工核酸は、オリゴDNAに対してプロモシアンあるいはS-ニトロシルN-アセチルペニシラミンを反応させることで効率的に合成出来ることが明らかとなった。6-シアノ-チオグアノシンを含むオリゴDNAは非常に安定であり、期待する官能基転移反応は起こらなかった(未発表)。一方、S-ニトロシル-6-チオグアノシンは単体では非常に不安定で取り扱うことはできないが、興味深いことにオリゴ核酸内では安定である(中性水溶液中での半減期は約1週間)。この安定化因子の詳細は不明のままであるが、相補的配列との複合体を形成することで反応性が誘起され、効果的にニトロシル基が転移することが分かった。しかも、この転移反応は高い配列特異性と高い塩基特異性でシトシンアミノ基をニトロシル化した(M. M. Ali et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **126**(2004), 8864-8865)。この反応は引き続き脱アミノ化を誘起し、ピンポイント的にシトシンをデオキシウラシル(5-メチルシトシンをチミン)に変化させることを明らかにした(特願 2003-117589、国際 PCT/JP 2004-00333)。これまで化学的にピンポイント選択的に塩基構造を改変できる反応は知られておらず、このインテリジェント機能はピンポイント遺伝子改変あるいは修復に繋がる重要な機能として位置づけられる。平成17年度に、S-ニトロシル-6-チオグアノシンを含むオリゴDNAを用いて後述する非細胞ルシフェラーゼ発現系における機能評価を行ったところ、非常に強い阻害活性が見出された(未発表)。これらの成果は、今後塩基構造改変機能を細胞評価系に展開するための基礎となった。

(3) 遺伝子発現制御を目指した非細胞系での機能評価

平成16-18年度は、インテリジェント人工核酸のアンチセンス効果を細胞抽出液を用いた非細胞系ルシフェラーゼ発現系で評価した。2-アミノ-6-ビニルプリンヌクレオシドのスルフィド誘導体は、天然型オリゴDNAに比べて、いずれも高い蛋白発現阻害活性を示すことがわかった。一方、試験管内では効率的反応性を示したスルフォキシド誘導体さらにビススルフィド体は阻害活性が低く、生体内条件には適さないことが分かった。興味深いことに、試験管内ではきわめて低い反応性しか示さなかったメチル

スルフィド誘導体がもっとも高い阻害活性を示した (M. M. Ali, et al, *Nucl. Acids Res. Symp. Ser.*, **48** (2004), 61-62)。この非細胞系ルシフェラーゼ発現系を用いてインテリジェント人工核酸の化学反応を詳細に分析した結果、2-アミノ-6-ビニルプリンヌクレオシドのスルフィド誘導体が系内でビニル体に活性化されていること、さらにビニル体の生成が細胞抽出液中でも標的塩基に対して選択的に起こることがわかった。さらに非細胞系ルシフェラーゼ発現系におけるオリゴDNAとルシフェラーゼmRNAとの反応生成物をRT-PCR反応を用いて解析したところ、インテリジェント核酸のmRNAに対する架橋形成が確認された。これらの結果は、非細胞系ルシフェラーゼ発現系アンチセンス阻害におけるインテリジェント人工核酸による活性増強が、クロスリンク架橋形成によることを示唆するものである (M. M. Ali, et al, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45** (2006), 3136-3140)。このような核酸複合体形成だけを活性化因子とする誘起反応性クロスリンク分子は、世界的にも例がなく、きわめて独創的な機能を実現することができた。

(4) 細胞内での機能実現のためのDNA-PEGコンジュゲート体の合成

平成14年度に2-アミノ-6-ビニルプリンヌクレオシド誘導体を持つ人工核酸の細胞内アンチセンス効果を評価するため、PEG/DNAコンジュゲート体(ハイブリッド・ブロック共重合体)合成を検討した。2-アミノ-6-ビニルプリンヌクレオシドのスルフィド誘導体を効率よく合成するため最初にメチルスルフィド誘導体を組み込み、3'末端にアミノリンカーを有する人工核酸を合成した。スルフィドを酸化し、アルカリ条件下脱離させビニル基を発生させ、そこに各種のチオールと反応させることによってスルフィド部分の異なる人工核酸を合成した。引き続きアミノ基に3-メルカプトプロピオン酸を導入し、片岡、長崎らが合成したアクリル酸PEG誘導体にマイケル付加させPEG/DNAコンジュゲート体を高収率で合成した。PEG/DNAコンジュゲート体は、高い酵素耐性を示し、非細胞系ルシフェラーゼ発現系でアンチセンス効果を評価したところ、効果的にアンチセンス阻害を示すことがわかった (M. M. Ali, et al, *Nucl. Acids Res. Symp. Ser.*, **48** (2004), 61-62)。また、鋳型RNAとPEG/DNAコンジュゲート体をあらかじめ混合しておくと、アンチセンス阻害が増強されることがわかり、PEGがRNA-アンチセンス複合体形成を促進している可能性が示唆された。特に、鋳型RNAを用いたインビトロ翻訳システムでのアンチセンス効果では、鋳型RNAとPEG/DNAコンジュゲート体をあらかじめ混合しておき30分放置することで、ナノモル濃度の低い濃度でルシフェラーゼの発現阻害がおこる(高いアンチセンス効果)ことがわかり、PEGがRNA-アンチセンス複合体形成を促進している可能性が示唆された。

(5) 高分子ミセル型ナノ構造デバイスへの搭載と培養細胞系を用いたアンチセンス阻害評価

インテリジェント人工核酸-PEG/DNAコンジュゲート体をポリカチオンと混合することによって単分散なポリイオンコンプレックス(PIC)ミセルを形成させた。天然オリゴヌクレオチドに人工ヌクレオチドを組み

込むと酵素耐性が若干向上したが、PEG化体はより大きな安定性向上を示した。さらにPICミセル化するとアンチセンスDNAは極めて高い酵素耐性を持つようになり、長時間未分解のまま存在できることが示された。蛍光標識体を用いて細胞透過性を検討したところ、効果的に細胞膜を透過し、細胞質に広く分布することが示された。なお、核内へは殆ど分布しないことが分かった。酸性pHで加水分解を受けるように分子設計されたアクリル酸を介したPEG/DNAコンジュゲート体は、非分解性コンジュゲート体よりも高いアンチセンス阻害を実現した(M. Oishi, et al, *ChemBioChem*. **6**(2005), 718-725)。また、PICミセルは低い細胞毒性しか示さないことが示され、in vivo応用に有用な性質を持つことも明らかになった。同様に生成した2-アミノ-6-ビニルプリンヌクレオシド人工核酸-PEG/PICミセルは、細胞内に導入されたルシフェラーゼ遺伝子発現抑制実験において、天然型アンチセンスよりも高い阻害効果を示した(特願2004-122124)。クロスリンク反応性ヌクレオシドを標的の1塩基ずれた位置に組み込んだアンチセンス配列を用いたところ、天然型アンチセンス程度まで阻害効率が低下した。このことからインテリジェント人工核酸のシトシン選択性に基づき、1塩基の違いが効果的に区別できることが確認された(M. M. Ali, et al, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45** (2006), 3136-3140)。天然アンチセンス、siRNAあるいはリボザイムでもこのように1塩基を細胞内で効果的に識別することは極めて困難なことであり、化学反応性分子を用いる有効性が示され、今後の展開の基盤を構築することができた。

(6) 3本鎖DNA形成を目的とする人工ヌクレオシドアナログの分子設計と合成、錯体形成能の評価

①分子設計と錯体機能評価:RNAの1本鎖部分は人工核酸と2本鎖複合体を形成させることでセンシングすることが可能である。一方、2本鎖DNAはさらにもう一本のDNAを結合させて3本鎖DNAを形成させることによって認識することができる。しかし、3本鎖DNAの安定化にはワトソン-クリック塩基対に対する特異的なフグスティーン型水素結合の形成が重要であるため、ホモプリン-ホモピリミジン領域では安定に形成するものの、ホモプリン鎖にピリミジン塩基が混在するような一般的な配列では3本鎖DNAは形成しにくい。3本鎖DNAはアンチジーン法として効率的な転写阻害法としての発展が期待されているが、世界中の研究にもかかわらず、このような認識配列制限は解決されておらず、一般的な方法への発展の障害となっている。本研究では3本鎖DNA形成によって認識できる遺伝子配列の拡張を検討した。平成13-15年度に、分子力場計算および分子動力学計算によりビシクロ糖構造を持つ人工ヌクレオシドを設計し、合成経路を確立した。ビシクロ構造の人工ヌクレオシドは、コンフォメーションの固定した構造にベンゼン環と複素環を有する独特の構造となっており、天然ヌクレオシドでは塩基部分の担う水素結合とスタッキング相互作用を別々の構造単位に分けた点が特徴となっている。構造上の特徴からWNA(W字型ヌクレオシドアナログ)と命名した。塩基としてアデニン、シトシン、グアニン、チミンを導入、生じる立体異性体を分けてそれぞれを3本鎖形成DNAに組み込み、ゲルシフトアッセイによって3本鎖形成能を評価することによって最適な人工ヌクレオシドの検索を行った(Y.

Taniguchi, et al, *Nucl. Acids Res. Suppl.*, **3** (2003), 113-114)。その結果、TA塩基対部分を選択的に安定化するWNA- $\cdot$ T(チミンを結合したWNA誘導体)とCG塩基対部分に選択的なWNA- $\cdot$ C(シトシンを結合したWNA誘導体)の2種の有用な人工ヌクレオシド(WNA)を見出し、世界に先駆けて4種の認識コードを完成させることに成功した(S. Sasaki et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **126**(2004), 516-528.)。構造活性相関の検討および分子動力学計算による構造予測の結果、ベンゼン環が3本鎖安定化の主な要因であること、塩基部分が選択性を決定していることが分かった。さらに塩基部分は2本鎖DNA内のワトソン-クリック塩基対の片方と水素結合しているのではなく、その接合部分で両方の塩基に相互作用している構造が予想された。WNA誘導体で3本鎖認識コードを拡張することに成功したが、種々の配列での検討の結果WNAの安定化効果に配列依存性があることが明らかになった(Y. Taniguchi, et al, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **24**(2005), 823-827)。平成17-18年度は、引き続き詳細な検討を行い、ベンゼン環にブロモ、シアノおよびメチル基を導入した修飾人工ヌクレオシドを合成し、評価したところ、より一般的な配列での3本鎖形成にも成功した(Y. Taniguchi, et al, *J. Org. Chem.*, **71**(2006), 2115 - 2122、E. Aoki, et al, *Nucleic Acids Symp. Ser.*, (2006) in press)。これらの分子は従来アンチジーン法ではセンシングできなかった遺伝子領域をも標的化することを可能にするものであり、遺伝子そのものを標的とする技術を大きく発展させることが可能になった。より一般的な配列の2本鎖DNA認識の達成が本研究の最終的な目標であり、塩基部分の担う水素結合とスタッキング相互作用を別々の構造単位に分けるという設計概念から生まれたWNAによる本研究の遂行により、より一般的に適用可能な人工塩基の分子設計に重要な基盤を確立することができた。

②3本鎖DNA形成人工核酸の高分子ミセル型ナノ構造デバイスへの搭載とアンチジーン阻害機能評価

アンチジーン転写阻害の評価として多くのガンの発現に関与していると考えられている、c-myc遺伝子を標的に行った。c-mycガン遺伝子は、細胞増殖とアポトーシスの両方を誘導することが知られ、c-myc遺伝子が過剰発現している腫瘍細胞においてその発現を抑制すると、腫瘍形成が妨げられさらにアポトーシスを引き起こし腫瘍細胞が消滅する。そこで、平成15-17年度にWNA誘導体を含む3本鎖形成オリゴヌクレオチド(TFO)により、c-myc遺伝子を標的とし3本鎖DNAを形成させて、その発現を阻害することによる抗腫瘍活性を評価した。標的として3カ所のTA塩基対を含んでいる27塩基対で構成されているサイトを選択し、c-myc転写の活性化の阻害を検討した。3カ所のTA塩基対に相補的な位置にWNAヌクレオシドを組み込み、3'末端にアミノリンカーを持つTFOを合成した。さらに3'末端にチオールリンカーを持つTFOを合成し、さらにこのチオールにPEGを結合し、PEG/DNAコンジュゲートを合成した。c-myc遺伝子が過剰発現しているRaji細胞(ヒトBリンパ腫細胞株)を用いて、抗腫瘍活性を評価したところ、3'-アミノTFOは単独で活性を示したが、天然型よりもWNAを組み込んだTFOがより効果的な活性を示し、予備的な結果ながら新しい分子標的薬としての可能性が示された(未発表

結果)。一方、PEG-TFOをポリ-L-リシン(PLL)と混合し生成したPICミセルを用いた場合、非特異的な細胞毒性が健在化し、アンチジーン効果を評価することはできなかった。そこで、3'-アミノTFOとPEG-PAsp(DPT)(PEG-poly-(3-[(3-aminopropyl)amino]propylaspart- amide))を用いてPICミセルを生成させ、抗腫瘍活性を評価した。その結果細胞毒性が抑制され、ランダム配列では抑制が観測されない条件下、相補的アンチジーン薬で3'-アミノTFO単独使用に比べ強い抗腫瘍効果が観測された。更なる最適化が必要ではあるが、高分子ミセル型ナノ構造デバイスはアンチジーン法による抗腫瘍活性発現にも有用であることが示された。

(7) 酸化損傷塩基8-オキシグアノシン認識分子の開発

グアニンの酸化体である8-オキシグアノシンは、老化や多くの疾患に関与していることが見出されており、細胞内のセンシング標的としては重要な構造である。これまで、特異的な抗体は開発されていたが、人工核酸への組み込みや細胞内センシングの目的のためには低分子認識分子の開発が必要となっている。平成17-18年度に、分子軌道法を用いた分子設計により新規ヌクレオシドアナログを設計、合成および機能評価を検討した。その結果、シトシン塩基の誘導体である蛍光性の芳香族3環性化合物を開発した。蛍光測定により錯体形成能を評価したところ、新規ヌクレオシドアナログは8-オキシグアノシンに対して特異的に消光現象を示し、その他のアデノシン、グアノシン、シトシン、チミンおよび8-オキソアデノシンには殆ど消光現象を示さず、非常に特異性が高いことが示された。消光現象ではほぼ完全な選択性が示されたが、錯体形成定数を比較すると8-オキシグアノシンに対してグアノシンの約10倍大きい安定性を示し、8-オキシグアノシンの消光効率も検出の特異性に重要な役割を果たしていることが分かった。NMRによる錯体構造解析および構造活性相関から錯体形成は水素結合形成とスタッキング相互作用によって行われていることが示唆された。さらに、発光波長の違う蛍光物質との組み合わせにより蛍光の色調変化として8-オキソアデノシンを検出することにも成功した。本研究により、DNA/RNA内あるいは細胞内ヌクレオシドプール中の8-オキシグアノシン検出のための重要な認識分子の開発に成功した(O. Nakagawa et al, *Nucleic Acids Symposium Series*, (2006) in press)。本研究で開発したヌクレオシドアナログは、インテリジェント人工核酸により精密な標的センシング機能を付与するのに重要な基礎技術ならびに細胞内センサーへの利用技術としての展開が期待される。

(8) 核酸高次構造認識分子の開発

ゲノムプロジェクトの進展に伴い、特定配列のDNAが様々なダイナミックな高次構造をとることが明らかになり、これらの構造が生体内でも遺伝子発現の調節に関わっていると考えられるようになった。例えば、ジャンクション(十字型)構造は、DNA相同組み換えが起きるときの中間構造であり、DNA修復機構に含まれており、遺伝情報の維持あるいは多様化に重要な役割を果たしている。最近、ヒト乳が

ん関連の癌遺伝子によって相同組み換えが亢進している例などが見出され、核酸医薬の作用点としても有力な候補である。さらに細胞内におけるこれらの構造のセンシングは新たな生命科学の基本原理を解明する上で非常に重要であると考えられる。そこで平成16-18年度にジャンクション構造認識分子の開発を検討した。これまでジャンクション構造に特異的に結合する分子は殆ど知られていなかったため、分子力場計算および分子動力学計算を用いて分子設計を検討した。ジャンクション構造では別の腕同士は、配列上は離れているものの、空間的には接近しているという特徴を考え、既存のマイナーグループ結合分子を適切なリンカーで結合した分子を基本に、種々のリンカー構造を持つものを合成し、検索することにした。その結果、ヘキスト骨格を2個連結した分子がリンカーの距離に応じて特異的に配列を認識することを明らかにした。さらに、期待通りに、長いリンカーをもつ分子は、ジャンクション構造に十分結合することが見出された(M. Tanada, et al, *J. Org. Chem.*, **71**(2006), 125-134)。また別の試みとしてヘキスト骨格に金属結合部位をあわせ持つリガンドを用いて、DNAの高次構造に自己集積的に会合することで強い結合を達成する分子の開発に成功した(M. Tanada, et al, *Org Lett* **8**(2006), 2475-2478)。このような自己集積型のリガンドはダイナミックに構造を変化させる高次構造を持つ標的核酸に対して柔軟に対応できる認識分子としての利用が期待される。また、複雑な構造に対するリガンドを検索する手法の開発を目的に平衡状態にあるリガンドが鋳型となるDNA構造によって平衡が変化するシステムを開発した(S. Tsujita, et al, *Bioorg Med Chem Lett*, (2006) in press)。これらの検索手法を組み合わせることでジャンクションなどの高次構造に特異的なリガンドの開発が可能となると期待される。インテリジェント人工核酸とこのような高次構造認識リガンドを併せ持つマルチタイプの核酸医薬を用いることで、DNAやRNAなどの細胞内標的への特異性をさらに高度に高めることができると考えられる。

(9) ハイブリダイゼーション形成によって蛍光強度を増大するセンシングシステムの開発

インテリジェント核酸は標的に対して複合体を形成することで活性化されスルフィド基が脱離することで反応が進行するというメカニズムを明らかにした。そこで平成16-18年度に、標的に対するハイブリッド形成によって化学物質が特異的に放出されてくるシステムを利用した細胞内センシングへの展開を検討した。まず、蛍光性チオールをスルフィドとして機能性オリゴに導入することにより消光がおこり、反応後放出されることによって蛍光が増強するシステムの構築を検討した。ピレン誘導体のスルフィド体を用いて検討を行ったがハイブリッド形成に伴う活性化が遅く、目的の検出機能を実現することができなかった。そこでFRETを用いたシステムを構築することとし、機能性オリゴの5'末端をフルオセインで蛍光標識し、消光剤としてダブシル基を結合させることで、反応の進行とともに蛍光が増強する反応を設計した。試験管内化学反応を用いた系において、ダブル標識機能性オリゴDNAを用いてクロスリンク反応を検討したところ、これまでの知見と同様にシトシンに対して高い特異性を示し、消光剤の構造

が反応の障害にならないことが確認された。この反応における蛍光強度を測定したところ、ダブル標識機能性オリゴDNAが標的とのハイブリッド形成によりダブルシ基を放出し、蛍光が増強することがわかった。さらに1個のミスマッチを含む配列に対しては、この蛍光の増強は小さく、相補的な配列をもつ標的に対してのみ効率よく観察されることが分かった。(S. Nakayama et al, *Nucl. Acids Res. Symp. Ser.*, **50** (2006), *in press*)さらに非細胞系ルシフェラーゼ発現系を用いてアンチセンス効果を検討したところ、高い蛋白阻害効果が得られた。しかし天然型オリゴDNAとの活性の差はそれほどなく、またこの系における蛍光増強も観測されていない。その原因として反応の進行に伴うFRET解消による蛍光の増強が抽出液中の検出に十分ではないことなどが考えられる。

(10) 酵素-インテリジェント人工核酸コンジュゲートの合成とハイブリダイゼーションによる酵素の活性化

インテリジェント人工核酸に酵素をコンジュゲート化することによって酵素活性を制御し、標的RNAとハイブリッド形成することによって酵素機能が活性化されるシステムの構築を検討した。このようなシステムは標的RNAの高感度センシングに発展可能であり、また酵素活性を利用することによって配列特異的な治療へと発展できる可能性がある。そこで平成17-18年度に、細胞内診断と治療を同時に行える次世代型インテリジェント人工核酸としての基礎を確立することを目的に、検討した。具体的には、ハイブリッド形成によりシグナルが増幅されるシステムとして、ルシフェラーゼをコンジュゲートしたインテリジェント核酸を設計した。このインテリジェント核酸はハイブリッド形成により活性なルシフェラーゼを放出し、発光によるシグナル増幅で標的を高感度にセンシングすることを期待した。オリゴヌクレオチドに組み込んだ2-アミノ-6-ビニルプリンヌクレオシドはアルカリ性条件では安定であり、種々の求核剤とのコンジュゲート反応に利用可能である。特にチオール求核剤とは高収率で反応することをすでに見出している(Md. M. Ali, et al, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **25**(2006), 159-169)。この反応を酵素のシステイン残基と人工核酸のビニル基との反応に用いることによってルシフェラーゼとインテリジェント核酸のコンジュゲート体を70 %という非常に高い収率で得ることに成功し、このコンジュゲート体から酵素が遊離することが確認された。コンジュゲート化されたルシフェラーゼは、コントロールおよび非標的配列に比べて標的配列の存在下で約3-5倍強い活性を示した。この予備的結果により、本システムによる標的配列の高感度センシングが達成できる可能性が示された。

(2) 研究成果の今後期待される効果

アンチセンス、アンチジーン、リボザイムおよび近年注目されているsiRNAなど治療用オリゴヌクレオチドは、利用範囲が広がるにつれ様々な欠点が明らかになり、臨床応用に向けた展開は困難に遭遇

している。実用化の鍵として、安定化と細胞膜透過性を高めるために、様々な構造修飾ヌクレオシドが開発され、オリゴヌクレオチドに組み入れられてきた。しかし、そのような純粋に化学的なアプローチでの実用化が進展していないことと、しばしば人工成分による予期しない作用が発現することなどから、現在はナノ構造デバイスなどの送達システムを利用し、オリゴヌクレオチドの化学修飾は最小限に止めることが望ましいと考えられるようになっている。このような傾向の中にあって、本研究成果により開発した高分子ミセル型ナノ構造デバイスへ搭載したインテリジェント人工核酸は、わずかにPEGと1個の反応性ヌクレオシドを組み込むだけで、オリゴヌクレオチドの構成成分のすべてあるいは高い割合で人工塩基や化学修飾を加えたものと同等以上の機能を発揮できる点で、極めて特徴的である。特に1塩基の区別を可能にする高い選択性はインテリジェント人工核酸の重要な利点である。

1塩基を区別しつつ、化学架橋(クロスリンク)を形成できるオリゴヌクレオチドは、これまで治療薬開発の目的で研究されている化学修飾オリゴヌクレオチドに代わって展開できる可能性がある。モデル動物を用いる前臨床検討では、これまでの細胞評価系よりもはるかに大量の化合物が必要であり、そのための製造技術の確立が必要となる。佐々木グループはこれまでの有機合成化学的な検討を踏まえ、人工核酸-PEG共重合体の効率的な合成法の確立を目指す。

従来、オリゴヌクレオチドは遺伝子発現を阻害する目的で用いられることが殆どであった。本研究で開発に成功したクロスリンク人工核酸は特定の部位で化学架橋を形成することが可能である。非細胞系での検討では化学架橋部位で核酸ポリメリゼーションが停止し、短い生成物が得られることが示されている。このような反応を細胞内で実現できれば、単なる発現阻害ではなく一つの遺伝子から複数の生成物の産生を促す新しい手法に発展できるものと考えられる。点変異が入ることによって正常よりも長い翻訳領域になってしまった遺伝子にこの手法を適用することで、遺伝子機能を正常化することも可能と考えられ、治療用オリゴヌクレオチドの新機能として社会に対して大きな影響をもたらすことが期待される。佐々木グループでは疾患モデル動物を用いて、このような新しい原理に基づく治療薬の開発を目指す。

細胞内で機能できる化学反応性オリゴヌクレオチドの設計概念が確立したことから、さらに斬新な分子設計が可能になると期待される。試験管内では一酸化窒素官能基を配列特異的にシトシンアミノ基に転移させ脱アミノ化を誘起する(シトシンからウラシルあるいはメチルシトシンからチミンへの変換)化学反応性オリゴヌクレオチドの開発に成功した。この反応を細胞内で実施できれば人工的な遺伝子の編集を行う斬新な技術に発展可能と考えられ、さらに実験動物で実施することができれば、遺伝子の突然変異による個体の機能、行動への影響などを調べる有用なツールになるものと期待される。さらに、このような人工的編集機能は現在有効な治療法のない遺伝性の小児病あるいは点変異に由来する成人病などに対する新しい治療原理としての発展性が考えられる。佐々木グループはすでに開発した一酸化窒素転移性オリゴヌクレオチドをナノ構造デバイス化することによって、このような新しい

作用原理の確立を目指す。一方では、一酸化窒素転移性オリゴヌクレオチドは化学的安定性がやや低いという問題点があるため、より安定な化学反応性オリゴヌクレオチドの開発もあわせて推進していく。

アンチジーン薬としての展開を目指す3本鎖DNA形成オリゴヌクレオチドは認識できる配列の制限、核内への低い移行効率およびヌクレオゾーム中2本鎖DNAへの接近の困難さなどが強調され、その潜在能力が十分に発揮されていない。遺伝子のプロモーター領域には高い割合で3本鎖DNA形成に相応しい配列があることを踏まえると、アンチジーン薬の検討は継続する意義のあるものと考えられる。本研究により開発された人工ヌクレオシドはTFOにわずか一個組み込むだけで3本鎖DNA形成能を大きく改善できる。とくに、天然塩基では安定化できない配列で選択的に3本鎖DNAを形成できる点は極めて有用な特徴である。アンチジーン法に関する多くの研究があるにも関わらず、細胞内での相応しいTFO構造は多くの点が不明のままであり、本研究により開発された人工ヌクレオシドを活用することによってアンチジーン治療薬の可能性が広がることが期待される。

本研究では、天然オリゴヌクレオチドでは達成できない機能を人工の機能性ヌクレオシドを利用することによって実現することに成功した。さらに、PEGとのブロック共重合体(コンジュゲート体)を合成し、高分子ミセル型ナノ構造デバイスとすることによって細胞内でも機能させることに成功した。今後は、本研究によって得られた認識分子を組み合わせることでマルチ機能化することによって治療に役立つ核酸医薬を開発したいと考えている。

4 研究参加者

①片岡グループ(高分子ミセル型ナノ構造デバイスの研究)

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
片岡 一則	東京大学大学院工学系研究科	教授	研究の総括	H13.12～H19.3
斯波 真理子	国立循環器病センター研究所	室長	ナノ構造デバイスの in vivo 評価	H13.12～H19.3
原田 敦史	東京大学大学院工学系研究科	助手	ナノ構造デバイスの物理化学的特性解析	H13.12～H15.3
福島 重人	同上	受託研究院	マルチ機能搭載型ナノ構造デバイスの最適化	H13.12～H18.3

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
柿澤 資訓	独立行政法人 物質材料研究 機構	研究員	ナノ構造デバイスの物 理化学的特性解析	H13. 12～H16. 3
位高 啓史	東京大学大学 院医学系研究 科	講師	ナノ構造デバイスの機 能発現機構の解明	H13. 12～H19. 3
秋山 好継	東京大学大学 院工学系研究 科	日本学術 振興会特別博士研 究員	マルチ機能搭載型ナノ 構造デバイスの最適化	H13. 12～H16. 3
分林 大輔	同上	博士課程 大学院生 研究補助 員	遺伝子内包ナノ構造デ バイスの最適化	H13. 12～H15. 3
Eduardo Jule	同上	博士課程 大学院生	ナノ構造デバイスの機 能化	H14. 4～H15. 1
Bae Youn-soo	東京大学大学 院医学系研究 科	助手	マルチ機能搭載型ナノ 構造デバイスの最適化	H14. 4～H18. 9
永野 寛	東京大学大学 院工学系研究 科	修士課程 大学院生	ナノ構造デバイスの機 能化	H14. 4～H15. 3
岡崎 総一郎	同上	同上	ナノ構造デバイスの機 能化	H14. 4～H15. 3
宮田 完二郎	同上	助手	ナノ構造デバイスの機 能発現機構の解明	H14. 4～H19. 3
Lu WeiHow	同上	修士課程 大学院生	ナノ構造デバイスの機 能化	H14. 4～H14. 9
高江 誓司	同上	博士課程 大学院生 研究補助 員	マルチ機能搭載型ナノ 構造デバイスの最適化	H14. 4～H19. 3
中西 政崇	同上	博士課程 大学院生	マルチ機能搭載型ナノ 構造デバイスの最適化	H14. 4～H19. 3
Zhang Guo Dong	同上	CREST 研 究員	マルチ機能搭載型ナノ 構造デバイスの最適化	H14. 4～H15. 3
金山 直樹	同上	同上	マルチ機能搭載型ナノ 構造デバイスの最適化	H14. 4～H16. 3

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
山崎 裕一	同上	講師	DNA 凝縮状態と遺伝子 発現の相関	H14. 4～H19. 3
塩田 なつみ	同上	研究補助 員	実験補助	H14. 4～H15. 3
葉山 哲也	同上	修士課程 大学院生	マルチ機能搭載型ナノ 構造デバイスの最適化	H14. 4～H16. 3
西山 伸宏	東京大学大学 院医学系研究 科	講師	物理エネルギーによる デバイス機能制御 ナノ構造デバイスの機 能発現機構の解明	H14. 5～H19. 3
長田 健介	東京大学大学 院工学系研究 科	講師	DNA 凝縮状態と遺伝子 発現の相関	H14. 10～H19. 3
金 完起	同上	博士課程 大学院生 研究補助 員	DNA 凝縮状態と遺伝子 発現の相関	H14. 10～H19. 3
Horacio A. C. Lorenzo	同上	博士課程 大学院生	ナノ構造デバイスの機 能発現機構の解明	H14. 10～H19. 3
Jang WooDong	同上	助手	マルチ機能搭載型ナノ 構造デバイスの最適化	H15. 4～H18. 2
住 祐輔	同上	修士課程 大学院生	マルチ機能搭載型ナノ 構造デバイスの最適化	H15. 4～H17. 3
Yuan Xiao Fei	同上	博士課程 大学院生 研究補助 員	ナノ構造デバイスの物 理化学的特性解析	H15. 4～H17. 9
Joon Sik Park	同上	博士研究 員	マルチ機能搭載型ナノ 構造デバイスの最適化	H15. 4～H19. 3
中村 秀昭	同上	修士課程 大学院生	マルチ機能搭載型ナノ 構造デバイスの最適化	H15. 4～H17. 3
Jong-Kyu Hong	同上	同上	ナノ構造デバイスの物 理化学的特性解析	H15. 4～H15. 9
伊達 琴恵	同上	CREST 技 術員	ナノ構造デバイスの機 能発現機構の解明	H15. 5～H17. 3
工藤 薫	同上	研究補助 員	実験補助	H15. 5～H19. 3

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
Li Yuan	同上	日本学術振興会外国人特別博士研究員	物理エネルギーによるデバイス機能制御	H15.11～H17.10
熊谷 康顕	同上	博士課程大学院生 研究補助員	物理エネルギーによるデバイス機能制御	H15.10～H19.3
Arnida	同上	博士課程大学院生	物理エネルギーによるデバイス機能制御	H15.10～H19.3
大庭 誠	東京大学大学院医学系研究科	助手	ナノ構造デバイスの機能発現機構の解明	H16.4～H19.3
比木 茂寛	東京大学大学院工学系研究科	CREST 研究員	マルチ機能搭載型ナノ構造デバイスの最適化	H16.4～H19.3
小出 彩	同上	博士課程大学院生 研究補助員	ナノ構造デバイスの物理化学的特性解析	H16.4～H19.3
安部 昌宏	同上	修士課程大学院生	マルチ機能搭載型ナノ構造デバイスの最適化	H16.4～H19.3
佐藤 容司	同上	同上	ナノ構造デバイスの物理化学的特性解析	H16.4～H19.3
岸村 顕広	同上	助手	ナノ構造デバイスの物理化学的特性解析	H17.4～H19.3
浅野 俊策	同上	修士課程大学院生	マルチ機能搭載型ナノ構造デバイスの最適化	H17.4～H19.3
神保 琢夫	同上	同上	マルチ機能搭載型ナノ構造デバイスの最適化	H17.4～H19.3
土井 元良	同上	同上	DNA 凝縮状態と遺伝子発現の相関	H17.4～H19.3
青柳 和宏	同上	同上	マルチ機能搭載型ナノ構造デバイスの最適化	H17.4～H19.3
岸 智之	同上	同上	マルチ機能搭載型ナノ構造デバイスの最適化	H18.4～H19.3
塩谷 知範	同上	同上	DNA 凝縮状態と遺伝子発現の相関	H18.4～H19.3
松浦 哲也	同上	同上	マルチ機能搭載型ナノ構造デバイスの最適化	H18.4～H19.3

②原島グループ(エンベロープ型ナノ構造デバイスの研究)

氏名	所属	役職	担当する研究項目	参加時期
原島 秀吉	北海道大学大学院薬学研究院	教授	グループの総括	H13.12～H19.3
紙谷 浩之	同上	助教授	核内動態制御	H13.12～H19.3
秋田 英万	同上	助手	細胞内動態の定量的評価	H14.7～H19.3
小暮 健太郎	同上	クレスト研究員 講師	エンベロープ型ナノ構造体の設計と構築 核内動態制御	H15.4～H19.3
土谷 博之	同上	博士課程 大学院生	エンベロープ型ナノ構造体の設計と構築	H17.1～H19.3
カ ril・イクラミ	同上	同上	同上	H13.12～H17.3
佐々木 健太郎	同上	同上	細胞内ソーティング素子のスクリーニング系確立	H13.12～H18.3
角道 智行	同上	同上	DNA ワクチンへの展開	H14.4～H17.3
浜出 洋平	同上	同上	エンベロープ型ナノ構造体の設計と構築	H14.4～H15.3
茶木 伸治	同上	同上	細胞内動態の定量的評価	H14.4～H15.3
濱 進	同上	同上	核内動態制御	H15.4～H18.3
佐藤 和哉	同上	同上	細胞内動態の定量的評価	H16.4～H18.3
ディッキー・ムダキュール	同上	同上	細胞内動態の定量的評価	H16.4～H19.3
谷本 充英	同上	修士課程 大学院生	核内転写制御システムの構築	H16.4～H19.3
澤村 知子	同上	同上	in vivo 用ナノ構造体の構築	H15.4～H16.3
畠山 浩人	同上	博士課程 大学院生	核内動態制御	H15.4～H16.3
堀 美香	同上	同上	核内動態制御	H16.4～H19.3
落合 浩史	同上	修士課程 大学院生	細胞内動態制御	H17.4～H19.3

氏名	所属	役職	担当する研究項目	参加時期
増田 智也	同上	同上	DNA ワクチンの開発	H17.4～H19.3
森口 留美子	同上	同上	DNA ワクチンの開発	H17.4～H19.3
中村 孝司	同上	同上	DNA ワクチンの開発	H17.4～H19.3
Attachai Homhuan	同上	博士研究員	細胞内動態の定量的解析	H17.4～H19.3
Ayman Mohammad	同上	博士課程大学院生	細胞内動態の定量的解析	H17.4～H19.3
岩朝 亮忠	同上	修士課程大学院生	in vivo 用 MEND の開発	H17.10～H19.3
中村 宜央	同上	同上	in vivo 用 MEND の開発	H17.4～H19.3
箕浦 ありさ	同上	同上	in vivo 用 MEND の開発	H17.4～H19.3
藤原 孝博	同上	同上	in vivo 用 MEND の開発	H17.4～H19.3
福永 賢輝	同上	同上	in vivo 用 MEND の開発	H17.4～H19.3
内山 雅普	同上	同上	in vivo 用 MEND の開発	H18.4～H19.3
東 智子	同上	同上	in vivo 用 MEND の開発	H18.4～H19.3
Tan Erdal	同上	同上	in vivo 用 MEND の開発	H18.4～H19.3

③長崎グループ(ナノ構造デバイス構築のための高分子精密設計の研究)

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
長崎 幸夫	筑波大学数理物質科学研究科	教授	研究の総括	H13.12～H19.3
大石 基	同上	助手	環境応答性ブロック共重合体の分子設計	H14.4～H19.3
石井 武彦	東京理科大学基礎工学研究科	博士課程大学院生	インテリジェントブロック共重合体の合成	H13.12～H17.3
林 寿人	筑波大学数理物質科学研究科	博士課程大学院生	遺伝子キャリア用ブロック共重合体の分子設計同	H13.12～H18.3

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
小泉 亮	同上	同上	インテリジェントブロック共重合体の合成	H16.4～H18.9
秋山 誠祐	東京理科大学基礎工学研究科	修士課程大学院生	同上	H13.12～H14.3
伊藤 徳之	同上	同上	同上	H13.12～H14.3
砂永 由香	同上	同上	同上	H13.12～H14.3
石川 貴史	同上	同上	同上	H15.4～H16.3
香川 英次	同上	同上	同上	H15.4～H16.3
小高 亮輔	同上	同上	同上	H15.4～H16.3
鈴木 祐子	同上	同上	同上	H13.12～H16.3
浅川 亮介	同上	同上	同上	H16.4～H17.3
宇野 徹平	同上	同上	同上	H16.4～H17.3
市野 正洋	筑波大学数理物質科学研究科	博士課程大学院生	同上	H16.4～H18.9
平瀬 匠	同上	同上	同上	H16.4～H18.9
内田 太郎	同上	修士課程大学院生	同上	H17.4～H18.3
中尾上 純平	同上	同上	同上	H17.4～H18.3
飯田 稔	同上	同上	同上	H17.4～H17.9
佐倉 武司	JST	CREST 研究員	遺伝子キャリア用ポリマーの合成	H17.4～H17.10
城村 友子	同上	同上	新規ポリマー活性評価	H17.4～H17.10

④佐々木グループ(インテリジェント人工核酸の研究)

氏 名	所 属	役 職		参加時期
佐々木茂貴	九州大学大学院薬学研究院	教 授	グループ総括	H13.12～H19.3
永次 史	九州大学大学院薬学研究院	助教授		H13.12～H18.3
	東北大学多元物質研究所	教授		H18.4～H19.3

氏 名	所 属	役 職		参加時期
山本文彦	同上	助 手		H13.12～H16.3
中川 治	同上	同上		H16.4～H19.3
Md.Rowshon Alam	同上	CREST 研 究員		H14.5～H15.2
Md. Monsur Ali	同上	同上		H15.4～H18.1
井本修平	同上	博士課程 大学院生 CREST 研 究補助員		H14.4～H17.3
谷口陽祐	同上	同上		H15.4～H18.3
棚田幹將	同上	同上		H15.4～H18.3
中山静香	同上	同上		H16.4～H19.3
久保田 賢一	同上	同上		H17.4～H18.6
青木絵里子	同上	修士課程 大学院生 CREST 研 究補助員		H18.4～H19.3
中原隆介	同上	同上		H18.5～H19.3

5 招聘した研究者等

氏 名(所属、役職)	招聘の目的	滞在先	滞在期間
該当せず			

6 成果発表等

(1) 原著論文発表 (国内誌 4 件、国際誌 163 件)

国内誌

1. T. Ishii, Y. Suzuki, Y. Akiyama, H. Otsuka, K. Kataoka, Y. Nagasaki, Construction of PEGylated gold colloid-assembled surface for high performance biosensor. *Kobunshi Ronbunshu* **62**(2) 81-86 (2005)
2. T. Nakamura, Y. Hamamichi, K. Uehara, T. Ishii, H. Hayashi, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Synthesis and cholesterol-lowering effect of poly(ethylene glycol)-polyamine graft and block polymers. *Kobunshi Ronbunshu* **60**(5) 238-240 (2003)
3. R. Ogawa, Y. Nagasaki, T. Murata, Improved thermostability of polystyrene prepared by a TEMP mediated free radical polymerization-The end group substitution by the thioacetic acid treatment. *Kobunshi Ronbunshu* **59**(11), 702-705 (2002).
4. H. Furusho, K. Chikama, H. Miyamoto, Y. Nagasaki, Synthesis and physical properties of semiconductor nanoparticles using polymer template. *Kobunshi Ronbunshu* **59**(10), 646-650 (2002).

国際誌

1. Arnida, N. Nishiyama, N. Kanayama, W. -D. Jang, Y. Yamasaki, K. Kataoka, PEGylated gene nanocarriers based on block cationomers bearing ethylenediamine repeating units directed to remarkable enhancement of photochemical transfection. *J. Control. Release, in press.*
2. J. -S. Park, Y. Akiyama, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Preparation and characterization of polyion complex micelles with novel thermo-sensitive poly(2-isopropyl-2-oxazoline) shell via the complexation of oppositely-charged block ionomers. *Langmuir, in press.*
3. H. Hatakeyama, H. Akita, K. Kogure, M. Oishi, Y. Nagasaki, Y. Kihira, M. Ueno, H. Kobayashi, H. Kikuchi, H. Harashima. Development of a novel systemic gene delivery system for cancer therapy with a tumor-specific cleavable PEG-lipid. *Gene Ther. in press.*
4. S. Tsujita, M. Tanada, T. Kataoka, S. Sasaki, Equilibrium shift by target DNA substrates for determination of DNA binding ligands. *Bioorg Med Chem Lett, in press* (2006).
5. J. -S. Park, K. Kataoka, Precise control of lower critical solution temperature of thermosensitive poly(2-isopropyl-2-oxazoline) via gradient copolymerization with 2-ethyl-2-oxazoline as a hydrophilic comonomer. *Macromolecules* **39**(19), 6622-6630 (2006).
6. N. Nishiyama, Arnida, W. -D. Jang, K. Date, K. Miyata, K. Kataoka, Photochemical enhancement of transgene expression by polymeric micelles incorporating plasmid DNA and dendrimer-based photosensitizer. *J. Drug Target.* **14**(6), 413-424 (2006).

7. H. Otsuka, T. Ikeya, T. Okano, K. Kataoka, Activation of lymphocyte proliferation by boronate-containing polymer immobilised on substrate: the effect of boron content on lymphocyte proliferation. *Eur. Cell Mater.* **12**, 36–43 (2006).
8. S. Fujita, A. Eguchi, J. Okabe, A. Harada, K. Sasaki, N. Ogiwara, Y. Inoue, T. Ito, H. Matsuda, K. Kataoka, A. Kato, M. Hasegawa, M. Nakanishi, Sendai virus-mediated gene delivery into hepatocytes via isolated hepatic perfusion. *Biol. Pharm. Bull.* **29**(8), 1728–1734 (2006).
9. W. -D. Jang, Y. Nakagishi, N. Nishiyama, S. Kawauchi, Y. Morimoto, M. Kikuchi, K. Kataoka, Polyion complex micelles for photodynamic therapy: incorporation of dendritic photosensitizer excitable at long wavelength relevant to improved tissue-penetrating property. *J. Control. Release* **113**(1), 73–79 (2006).
10. W. Kim, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Development of a fitting model suitable for the isothermal titration calorimetric curve of DNA with cationic ligands. *J. Phys. Chem. B* **110**(22), 10919–10925 (2006).
11. A. Koide, A. Kishimura, K. Osada, W. -D. Jang, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Semipermeable polymer vesicle (PICsome) self-assembled in aqueous medium from a pair of oppositely charged block copolymers: physiologically stable micro-/nanocontainers of water-soluble macromolecules. *J. Am. Chem. Soc.* **128**(18), 5988–5989 (2006).
12. M. Md. Ali, M. Oishi, F. Nagatsugi, K. Mori, Y. Nagasaki, K. Kataoka, S. Sasaki, Intracellular inducible alkylation system that exhibits antisense effects with greater potency and selectivity than the natural oligonucleotide. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **45**(19), 3136–3140 (2006).
13. M. Oishi, K. Kataoka, Y. Nagasaki, pH-responsive three-layered PEGylated polyplex micelle based on a lactosylated ABC triblock copolymer as a targetable and endosome-disruptive nonviral gene vector. *Bioconjugate Chem.* **17**(3), 677–688 (2006).
14. Y. Kakizawa, S. Furukawa, A. Ishii, K. Kataoka, Organic-inorganic hybrid-nanocarrier of siRNA constructing through the self-assembly of calcium phosphate and PEG-based block anionomer. *J. Control. Release* **111**(3), 368–370 (2006).
15. N. Kanayama, S. Fukushima, N. Nishiyama, K. Itaka, W. -D. Jang, K. Miyata, Y. Yamasaki, U. -I. Chung, K. Kataoka, A PEG-based biocompatible block cationomer with high buffering capacity for the construction of polyplex micelles showing efficient gene transfer toward primary cells. *ChemMedChem* **1**(4), 439–444 (2006).
16. T. Fujiwara, H. Akita, K. Furukawa, T. Ushida, H. Mizuguchi and H. Harashima. Impact of

- convective flow on the cellular uptake and transfection activity of lipoplex and adenovirus. *Biol. Pharm. Bull.* **29**(7), 1511–1515 (2006).
17. A. Iwasa, H. Akita, I. A. Khalil, K. Kogure, S. Futaki, H. Harashima. Cellular uptake and subsequent intracellular trafficking of R8-liposomes introduced at low temperature. *Biochim Biophys Acta.* **1758**(6), 713–20(2006).
 18. H. Kamiya, H. Ochiai, H. Harashima, M. Ito and A. Matsuda. Transient expression of *Drosophila melanogaster* deoxynucleoside kinase gene enhances cytotoxicity of nucleoside analogs. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **25**, 553–560 (2006).
 19. H. Ochiai, H. Harashima, and H. Kamiya. Silencing of exogenous DNA in cultured cells. *Biol. Pharm. Bull.* **29**, 1294–1296 (2006).
 20. Y. Nakamura, K. Kogure, Y. Yamada, H. Harashima. Significant and prolonged antisense effect of multifunctional envelope-type nano device encapsulating antisense oligodeoxynucleotide. *J. Pharm. Pharmacol.* **58**, 431–437 (2006).
 21. T. Nakamura, R. Moriguchi, K. Kogure, A. Minoura, T. Masuda, H. AKita, K. Kato, H. Hamada, M. Ueno, S. Futaki, H. Harashima. Delivery of condensed DNA by liposomal non-viral gene delivery system into nucleus of dendritic cells. *Biol. Pharm. Bull.* **29**, 1290–1293 (2006).
 22. S. Hama, H. Akita, R. Ito, H. Mizuguchi and H. Harashima. Quantitative comparison of the intracellular trafficking and nuclear expression between the Ad and non-viral vector. *Mol. Ther.* **13**, 786–794 (2006).
 23. H. Ochiai, H. Harashima, H. Kamiya. Intracellular disposition of exogenous DNA in vivo; silencing, methylation and fragmentation. *FEBS Lett.* **580**(3), 918–922 (2006).
 24. I. A. Khalil, K. Kogure, S. Futaki, and H. Harashima. High density of octaarginine stimulates macropinocytosis leading to an efficient intracellular trafficking for gene expression. *J. Biol. Chem.* **281**(6), 3544–3551 (2006).
 25. R. Moriguchi, K. Kogure, H. Harashima. Non-linear pharmacodynamics in non-viral gene delivery system: Synergistic relationship between dose and nuclear transcription efficiency. *J. Cont. Rel.* **110**(3), 605–9 (2006).
 26. H. Akita, M. Tanimoto, T. Masuda, K. Kogure, S. Futaki and H. Harashima. Evaluation of the nuclear delivery and intra-nuclear transcription of the plasmid DNA condensed with μ (μ) and NLS- μ by cytoplasmic and nuclear microinjection: comparative study with poly L-lysine. *J. Gen.Med.* **8**(2), 198–206 (2006)

27. Y. Nagasaki, K. Yoshinaga, K. Kurokawa, M. Iijima, Thermal and dispersion stable lipase-installed gold –PEGylation of enzyme-installed golds colloid. *Coll. Polym. Sci. in press* (2006).
28. T. Hirase, T. Ishii, Y. Nagasaki, Construction of poly(ethylene glycol)tethered chain surface possessing mercapto group at the distal end for protein immobilization. *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn* **31**(1), 633–636 (2006).
29. M. Oishi, J. Nakaogami, T. Ishii, Y. Nagasaki. Smart PEGylated Gold Nanoparticles for the Cytoplasmic Delivery of siRNA to Induce Enhanced Gene Silencing. *Chem. Lett.* **35**(9), 1046–1047 (2006).
30. T. Konishi, M. Yamada, K. Soga, D. Matsuura, Y. Nagasaki, PEG-based surface modification on upconversion nanophosphors for bio-imaging under IR excitation. *J. Photopolym. Sci. Tech.* **19**(2), 145–149 (2006).
31. M. Ichino, Y. Nagasaki, Construction of spheroid cell microarray on patterned PEG hydrogel surface. *J. Photopolym. Sci. Tech.* **19**(4), 451–454 (2006).
32. M. Iijima, Y. Nagasaki, Synthesis of poly[N-isopropylacrylamide-g-poly(ethylene glycol)] with a reactive group at the poly(ethylene glycol) end and its thermosensitive self-assembling character. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **44**(4), 1457–1469 (2006).
33. M. Tanada, S. Tsujita, T. Kataoka, S. Sasaki, Cu²⁺-Mediated Assembly of the Minor Groove Binders on the DNA Template with Sequence Selectivity. *Org Lett* **8**(12), 2475–2478 (2006).
34. Y. Taniguchi, A. Nakamura, Y. Senko, F. Nagatsugi and S. Sasaki, Effects of Halogenated WNA Derivatives on Sequence Dependency for Expansion of Recognition Sequences in the Non-Natural Type Triplexes. *J. Org. Chem.* **71**, 2115 – 2122 (2006).
35. Md. M. Ali, F. Nagatsugi, S. Sasaki, R. Nakahara, M. Maeda, Application of 2-Amino-6-Vinylpurine as an Efficient Agent for Conjugation of Oligonucleotides, *Nucleosides. Nucleotides and Nucleic Acids*, **25**, 159–169 (2006).
36. M. Tanada, S. Tsujita, S. Sasaki, Design of New Bidentate Ligands Constructed of Two Hoechst 33258 Units for Discrimination of the Length of Two A3T3 Binding Motifs. *J. Org. Chem.* **71**, 125–134 (2006).
37. R. Ideta, F. Tasaka, W. -D. Jang, N. Nishiyama, G. -D. Zhang, A. Harada, Y. Yanagi, Y. Tamaki, T. Aida, K. Kataoka, Nanotechnology-based photodynamic therapy for neovascular disease using a supramolecular nanocarrier loaded with a dendritic photosensitizer. *Nano Lett.* **5**(12), 2426–2431 (2005).

38. K. Miyata, Y. Kakizawa, N. Nishiyama, Y. Yamasaki, T. Watanabe, M. Kohara, K. Kataoka, Freeze-dried formulations for in vivo gene delivery of PEGylated polyplex micelles with disulfide crosslinked cores to the liver. *J. Control. Release* **109**(1-3), 15-23 (2005).
39. N. Nishiyama, A. Iriyama, W. -D. Jang, K. Miyata, K. Itaka, Y. Inoue, H. Takahashi, Y. Yanagi, Y. Tamaki, H. Koyama, K. Kataoka, Light-induced gene transfer from packaged DNA enveloped in a dendrimeric photosensitizer. *Nat. Mater.* **4**(12), 934-941 (2005).
40. T. Takahashi, Y. Yamada, K. Kataoka, Y. Nagasaki, Preparation of a novel PEG-clay hybrid as a DDS material: dispersion stability and sustained release profiles. *J. Control. Release* **107**(3), 408-416 (2005).
41. T. Sakura, T. Takahashi, K. Kataoka, Y. Nagasaki, One-pot preparation of mono-dispersed and physiologically stabilized gold colloid. *Colloid. Polym. Sci.* **284**(1), 97-101 (2005).
42. H. Uchino, Y. Matsumura, T. Negishi, F. Koizumi, T. Hayashi, T. Honda, N. Nishiyama, K. Kataoka, S. Naito, T. Kakizoe, Cisplatin-incorporating polymeric micelles (NC-6004) can reduce nephrotoxicity and neurotoxicity of cisplatin in rats. *Br. J. Cancer* **93**(6), 678-687 (2005).
43. M. Oishi, T. Hayama, Y. Akiyama, S. Takae, A. Harada, Y. Yamasaki, F. Nagatsugi, S. Sasaki, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Supramolecular assemblies for the cytoplasmic delivery of antisense oligodeoxynucleotide: polyion complex (PIC) micelles based on poly(ethylene glycol)-SS-oligodeoxynucleotide conjugate. *Biomacromolecules* **6**(5), 2449-2454 (2005).
44. Y. Nagasaki, M. Nakamae, T. Takahashi, K. Kataoka, Design of stable bionanoparticles by PEG based surface modifications. *J. Photopolym. Sci. Technol.* **18**(4), 513-514 (2005).
45. X. Yuan, Y. Yamasaki, A. Harada, K. Kataoka, Characterization of stable lysozyme-entrapped polyion complex (PIC) micelles with crosslinked core by glutaraldehyde. *Polymer* **46**(18), 7749-7758 (2005).
46. Y. Bae, W. -D. Jang, N. Nishiyama, S. Fukushima, K. Kataoka, Multifunctional polymeric micelles with folate-mediated cancer cell targeting and pH-triggered drug releasing properties for active intracellular drug delivery. *Mol. BioSyst.* **1**(3), 242-250 (2005).
47. K. Osada, Y. Yamasaki, S. Katayose, K. Kataoka, A synthetic block copolymer regulates S1 nuclease fragmentation of supercoiled plasmid DNA. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* **44**(23), 3544-3548 (2005).
48. S. Fukushima, K. Miyata, N. Nishiyama, N. Kanayama, Y. Yamasaki, K. Kataoka, PEGylated polyplex micelles from triblock cationomers with spatially ordered layering of condensed pDNA

- and buffering units for enhanced intracellular gene delivery. *J. Am. Chem. Soc.* **127**(9), 2810–2811 (2005).
49. A. Matsuda, H. Kobayashi, S. Itoh, K. Kataoka, J. Tanaka, Immobilization of laminin peptide in molecularly aligned chitosan by covalent bonding. *Biomaterials* **26** (15) 2273–2279 (2005)
 50. T. Hamaguchi, Y. Matsumura, M. Suzuki, K. Shimizu, R. Goda, I. Nakamura, I. Nakatomi, M. Yokoyama, K. Kataoka, T. Kakizoe, NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation, can extend in vivo antitumour activity and reduce the neurotoxicity of paclitaxel. *Br. J. Cancer* **92**(7), 1240–1246 (2005).
 51. M. Oishi, F. Nagatsugi, S. Sasaki, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Smart polyion complex micelles for targeted intracellular delivery of PEGylated antisense oligonucleotides containing acid-labile linkages. *ChemBioChem* **6**(4), 718–725 (2005).
 52. T. Taguchi, L. Xu, H. Kobayashi, A. Taniguchi, K. Kataoka, J. Tanaka, Encapsulation of chondrocytes in injectable alkali-treated collagen gels prepared using poly(ethylene glycol)-based 4-armed star polymer. *Biomaterials* **26**(11), 1247–1252 (2005).
 53. X. Yuan, A. Harada, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Stabilization of lysozyme-incorporated polyion complex micelles by the ω -end derivatization of poly(ethylene glycol)-poly(α , β -aspartic acid) block copolymers with hydrophobic groups. *Langmuir* **21**(7), 2668–2674 (2005).
 54. Y. Yang, K. Kataoka, F. M. Winnik, Synthesis of diblock copolymers consisting of hyaluronan and poly(2-ethyl-2-oxazoline). *Macromolecules* **38** (6) 2043–2046 (2005)
 55. S. Fukushima, K. Miyata, N. Nishiyama, N. Kanayama, Y. Yamasaki, K. Kataoka, PEGylated polyplex micelles from triblock cationomers with spatially ordered layering of condensed pDNA and buffering units for enhanced intracellular gene delivery. *J. Am. Chem. Soc.* **127**(9), 2810–2811 (2005).
 56. S. Takae, Y. Akiyama, H. Otsuka, T. Nakamura, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Ligand density effect on biorecognition by PEGylated gold nanoparticles: regulated interaction of RCA120 lectin with lactose installed to the distal end of tethered PEG strands on gold surface. *Biomacromolecules* **6**(2), 818–824 (2005).
 57. M. Oishi, Y. Nagasaki, K. Itaka, N. Nishiyama, K. Kataoka, Lactosylated poly(ethylene glycol)-siRNA conjugate through acid-labile β -thiopropionate linkage to construct pH-sensitive polyion complex micelles achieving enhanced gene silencing in hepatoma cells. *J. Am. Chem. Soc.* **127**(6), 1624–1625 (2005).
 58. K. Uchida, H. Otsuka, M. Kaneko, K. Kataoka, Y. Nagasaki, A reactive poly(ethylene glycol)

- layer to achieve specific surface plasmon resonance sensing with a high S/N ratio: the substantial role of a short underbrushed PEG layer in minimizing nonspecific adsorption. *Anal. Chem.* **77**(4), 1075–1080 (2005).
59. M. Tabuchi, Y. Katsuyama, K. Nogami, H. Nagata, K. Wakuda, M. Fujimoto, Y. Nagasaki, K. Yoshikawa, K. Kataoka, Y. Baba, A design of nanosized PEGylated-latex mixed polymer solution for microchip electrophoresis. *Lab Chip* **5**(2), 199–204 (2005).
 60. Y. Bae, N. Nishiyama, S. Fukushima, H. Koyama, Y. Matsumura, K. Kataoka, Preparation and biological characterization of polymeric micelle drug carriers with intracellular pH-triggered drug release property: Tumor permeability, controlled subcellular drug distribution, and enhanced in vivo antitumor efficacy. *Bioconjugate Chem.* **16**(1), 122–130 (2005).
 61. W. -D. Jang, N. Nishiyama, G. -D. Zhang, A. Harada, D. -L. Jiang, S. Kawauchi, Y. Morimoto, M. Kikuchi, H. Koyama, T. Aida, K. Kataoka, Supramolecular nanocarrier of anionic dendrimer porphyrins with cationic block copolymers modified with poly(ethylene glycol) to enhance intracellular photodynamic efficacy. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **44**(3), 419–423 (2005).
 62. H. Cabral, N. Nishiyama, S. Okazaki, H. Koyama, K. Kataoka, Preparation and biological properties of dichloro(1,2-diaminocyclohexane)platinum(II) (DACHPt)-loaded polymeric micelles. *J. Control. Release* **101**(1–3), 223–232 (2005).
 63. H. Otsuka, T. Satomi, A. Hirano, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Two-dimensional array formation of multi-cellular spheroids on micro-patterned brush surface. *Key Eng. Mater.* **288–289**(Advanced Biomaterials VI) 449–452 (2005).
 64. H. Tsuchiya, H. Harashima and H. Kamiya. Factors affecting SFHR gene correction efficiency with single-stranded DNA. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **336**(4), 1194–2000 (2005).
 65. H. Tsuchiya, T. Sawamura, H. Harashima and H. Kamiya. Correction of frameshift mutations with single-stranded and double-stranded DNA fragments prepared from phagemid/plasmid DNAs. *Biol. Pharm. Bull.* **28**(10), 1958–62 (2005).
 66. H. Ochiai, H. Harashima and H. Kamiya. Effect of methylated adenine in plasmid DNA on transgene expression in mice. *Biol. Pharm. Bull.* **8**(10), 2019–22 (2005).
 67. Y. Yamada, K. Kogure, Y. Nakamura, K. Inoue, H. Akita, F. Ngatsugi, S. Sasaki, T. Suhara and H. Harashima. Development of an efficient method for packaging oligodeoxynucleotides in a condensed nano particle with a lipid-envelope structure. *Biol. Pharm. Bull.* **28**(10), 1939–42 (2005).
 68. D. Mudhakir, H. Akita, I. A. Khalil, S. Futaki and H. Harashima. Biodistribution of

- octaarginine modified liposomes in mice. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* **20**(4), 275–81 (2005).
69. Y. Yamada, Y. Shinohara, T. Kakudo, S. Chaki, S. Futaki, H. Kamiya and H. Harashima. Mitochondrial delivery of mastoparan with transferrin liposomes equipped with a pH-sensitive fusogenic peptide for selective cancer therapy. *Int. J. Pharm.* **303**, 1–7 (2005) .
 70. R. Moriguchi, K. Kogure H. Akita, S. Futaki, M. Miyagishi, K. Taira, and H. Harashima. A multifunctional envelope-type nano device for novel gene delivery of siRNA plasmids. *Int. J. Pharm.* **301**, 277–285 (2005).
 71. S. Futaki, Y. Masui, I. Nakase, K. Kogure, Y. Sugiura and H. Harashima. Unique features of a pH-sensitive fusogenic peptide improving transfection efficiency of cationic liposomes. *J. Gen. Med.* **7**(11), 1450–8 (2005).
 72. Y. Yamada, H. Kamiya and H. Harashima. Kinetic analysys of protein production after DNA transfection. *Int. J. Pharm.* **299**, 34–40 (2005).
 73. K. Sasaki, K. Kogure, S. Chaki, Y. Kihira, M. Ueno and H. Harashima. Construction of multifunctional envelope-type nano device by a SUV*-fusion method. *Int. J. Pharm.* **296**(1–2), 142–50 (2005).
 74. T. Masuda, H. Akita and H. Harashima. Evaluation of nuclear translocation and transcription of plasmid DNA condensed with protamine by microinjection: introduction of Nuclear Translocation score. *FEBS Lett.* **579**(10), 2143–8 (2005).
 75. H. Tsuchiya, T. Matsuda, H. Harashima, and H. Kamiya. Cytokine induction by a bacterial DNA-specific modified base. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **326**(4), 777–781 (2005).
 76. H. Tsuchiya, H. Harashima and H. Kamiya. Increased SFHR gene correction efficiency with sense single-stranded DNA. *J. Gen. Med.* **7**(4), 486–93 (2005).
 77. K. Soga, R. Koizumi, M. Yamada, D. Matsuura, Y. Nagasaki, Preparation of polymer composite upconversion phosphor from inorganic particles. *J. Photopolym. Sci. Tech.* **18**(1), 73–74 (2005).
 78. R. Koizumi, M. Yamada, K. Soga, Y. Nagasaki, Preparation of upconversion emissive inorganic particles-polymer composite. *J. Photopolym. Sci. Tech.* **18**(1), 51–53 (2005).
 79. T. Ishii, M. Yamada, T. Hirase, Y. Nagasaki, New synthesis of heterobifunctional poly(ethylene glycol) possessing a pyridyl disulfide at one end and a carboxylic acid at the other end. *Polymer J.* **37**(3), 221–228 (2005).
 80. T. Kawasaki, F. Nagatsugi, Md. Monsur Ali, M. Maeda, K. Sugiyama, K. Hori, S. Sasaki,

- Hybridization-Promoted and Cytidine-Selective Activation for Cross-Linking with the Use of 2-Amino-6-Vinylpurine Derivatives. *J. Org. Chem.* **70**, 14-23 (2005).
81. Md. M Ali, F. Nagatsugi, S. Nakayama, Md. R Alam, T. Kawasaki, S. Sasaki, Design of highly efficient and selective transfer reaction of nitrosyl group to dC and d^mC resulting in specific deamination. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **24**, 721-724 (2005).
 82. Y. Taniguchi, A. Nakamura, Y. Senko, K. Kodama, F. Nagatsugi, S. Sasaki, Expansion of triplex recognition codes by the use of novel bicyclic nucleoside derivatives (WNA). *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **24**, 823-827 (2005).
 83. H. Otsuka, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Characterization of aldehyde-PEG tethered surfaces: influence of PEG chain length on the specific biorecognition. *Langmuir* **20**(26), 11285-11287 (2004).
 84. T. Taguchi, Y. Sawabe, H. Kobayashi, Y. Moriyoshi, K. Kataoka, J. Tanaka, Preparation and characterization of osteochondral scaffold. *Mat. Sci. Eng. C.-Bio. S.* **C24**(6-8), 881-885 (2004).
 85. T. Kajiyama, H. Kobayashi, T. Taguchi, Y. Komatsu, K. Kataoka, J. Tanaka, Study on the hydrolytic degradation of poly(α, β -malic acid) by direct polycondensation. *Mat. Sci. Eng. C.-Bio. S.* **C24**(6-8), 821-825 (2004).
 86. T. Kajiyama, H. Kobayashi, T. Taguchi, H. Saito, Y. Komatsu, K. Kataoka, J. Tanaka, Synthesis of activated poly(α, β -malic acid) using N-hydroxysuccinimide and its gelation with collagen as biomaterials. *Mat. Sci. Eng. C.-Bio. S.* **C24**(6-8), 815-819 (2004).
 87. H. Aoki, T. Taguchi, H. Saito, H. Kobayashi, K. Kataoka, J. Tanaka, Rheological evaluation of gelatin gels prepared with a citric acid derivative as a novel cross-linker. *Mat. Sci. Eng. C.-Bio. S.* **C24** (6-8), 787-790 (2004).
 88. H. Saito, T. Taguchi, H. Kobayashi, K. Kataoka, J. Tanaka, S. Murabayashi, Y. Mitamura, Physicochemical properties of gelatin gels prepared using citric acid derivative. *Mat. Sci. Eng. C.-Bio. S.* **C24**(6-8), 781-785 (2004).
 89. T. Taguchi, H. Saito, Y. Uchida, M. Sakane, H. Kobayashi, K. Kataoka, J. Tanaka, Bonding of soft tissues using a novel tissue adhesive consisting of a citric acid derivative and collagen. *Mat. Sci. Eng. C.-Bio. S.* **C24**(6-8), 775-780 (2004).
 90. A. Hirano, M. Iijima, K. Emoto, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Multi-layered nanoball as high performance permselective membrane. *Mat. Sci. Eng. C.-Bio. S.* **C24**(6-8), 761-767 (2004).
 91. D. Wakebayashi, N. Nishiyama, K. Itaka, K. Miyata, Y. Yamasaki, A. Harada, H. Koyama, Y.

- Nagasaki, K. Kataoka, Polyion complex micelles of pDNA with acetal-poly(ethylene glycol)-poly(2-(dimethylamino) ethyl methacrylate) block copolymer as the gene carrier system. Physicochemical properties of micelles relevant to gene transfection efficacy. *Biomacromolecules* **5**(6), 2128–2136 (2004).
92. K. Itaka, N. Kanayama, N. Nishiyama, W. -D. Jang, Y. Yamasaki, K. Nakamura, H. Kawaguchi, K. Kataoka, Supramolecular nanocarrier of siRNA from PEG-based block cationic polymer carrying diamine side chain with distinctive pKa directed to enhance intracellular gene silencing. *J. Am. Chem. Soc.* **126**(42), 13612–13613 (2004).
 93. J. -S. Park, Y. Akiyama, F. M. Winnik, K. Kataoka, Versatile synthesis of end-functionalized thermosensitive poly(2-isopropyl-2-oxazolines). *Macromolecules* **37** (18) 6786–6792 (2004)
 94. Y. Nagasaki, T. Ishii, Y. Sunaga, Y. Watanabe, H. Otsuka, K. Kataoka, Novel molecular recognition via fluorescent resonance energy transfer using a biotin-PEG/polyamine stabilized CdS quantum dot. *Langmuir* **20**(15), 6396–6400 (2004).
 95. H. Hayashi, M. Iijima, K. Kataoka, Y. Nagasaki, pH-sensitive nanogel possessing reactive PEG tethered chains on the surface. *Macromolecules* **37**(14), 5389–5396 (2004).
 96. E. Jule, Y. Yamamoto, M. Thouvenin, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Thermal characterization of poly(ethylene glycol)-poly(D,L-lactide) block copolymer micelles based on pyrene excimer formation. *J. Control. Release* **97**(3), 407–419 (2004).
 97. E.-C. Kang, A. Ogura, K. Kataoka, Y. Nagasaki, Preparation of water-soluble PEGylated semiconductor nanocrystals. *Chem. Lett.* **33**(7), 840–841 (2004).
 98. Y. Kakizawa, S. Furukawa, K. Kataoka, Block copolymer-coated calcium phosphate nanoparticles sensing intracellular environment for oligodeoxynucleotide and siRNA delivery. *J. Control. Release* **97**(2), 345–356 (2004).
 99. H. Otsuka, A. Hirano, Y. Nagasaki, T. Okano, Y. Horiike, K. Kataoka, Two-dimensional multiarray formation of hepatocyte spheroids on a microfabricated PEG-brush surface. *ChemBioChem* **5**(6), 850–855 (2004).
 100. T. Ishii, Y. Sunaga, H. Otsuka, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Preparation of water soluble CdS quantum dots stabilized by functional poly(ethylene glycol) and its application for bioassay. *J. Photopolym. Sci. Technol.* **17**(1), 95–98 (2004).
 101. A. Matsumoto, R. Yoshida, K. Kataoka, Glucose-responsive polymer gel bearing phenylborate derivative as a glucose-sensing moiety operating at the physiological pH. *Biomacromolecules* **5**(3), 1038–1045 (2004).

102. Y. Kakizawa, K. Miyata, S. Furukawa, K. Kataoka, Size-controlled formation of a calcium phosphate-based organic-inorganic hybrid vector for gene delivery using poly(ethylene glycol)-block-poly(aspartic acid). *Adv. Mater.* **16**(8), 699–702 (2004).
103. C. Diab, Y. Akiyama, K. Kataoka, F. M. Winnik, Microcalorimetric study of the temperature-induced phase separation in aqueous solutions of poly(2-isopropyl-2-oxazolines). *Macromolecules* **37**(7), 2556–2562 (2004).
104. T. Kajiyama, H. Kobayashi, K. Morisaku, T. Taguchi, K. Kataoka, J. Tanaka, Determination of end-group structures and by-products of poly(α , β -malic acid) synthesized by direct polycondensation. *Polym. Degrad. Stab.* **84**(1), 151–157 (2004).
105. H. Katakura, A. Harada, K. Kataoka, M. Furusho, F. Tanaka, H. Wada, K. Ikenaka, Improvement of retroviral vectors by coating with poly(ethylene glycol)-poly(L-lysine) block copolymer (PEG-PLL). *J. Gene Med.* **6**(4), 471–477 (2004).
106. D. Wakebayashi, N. Nishiyama, Y. Yamasaki, K. Itaka, N. Kanayama, A. Harada, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Lactose-conjugated polyion complex micelles incorporating plasmid DNA as a targetable gene vector system: their preparation and gene transfecting efficiency against cultured HepG2 cells. *J. Control. Release* **95**(3), 653–664 (2004).
107. Y. Akiyama, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Synthesis of heterotelechelic poly(ethylene glycol) derivatives having α -benzaldehyde and ω -pyridyl disulfide groups by ring opening polymerization of ethylene oxide using 4-(diethoxymethyl)benzyl alkoxide as a novel initiator. *Bioconjugate Chem.* **15**(2), 424–427 (2004).
108. M. Jaturanpinyo, A. Harada, X. Yuan, K. Kataoka, Preparation of bionanoreactor based on core-shell structured polyion complex micelles entrapping trypsin in the core cross-linked with glutaraldehyde. *Bioconjugate Chem.* **15**(2), 344–348 (2004).
109. K. Miyata, Y. Kakizawa, N. Nishiyama, A. Harada, Y. Yamasaki, H. Koyama, K. Kataoka, Block cationic polyplexes with regulated densities of charge and disulfide cross-linking directed to enhance gene expression. *J. Am. Chem. Soc.* **126**(8), 2355–2361 (2004).
110. M. Tabuchi, M. Ueda, N. Kaji, Y. Yamasaki, Y. Nagasaki, K. Yoshikawa, K. Kataoka, Y. Baba, Nanospheres for DNA separation chips. *Nat. Biotechnol.* **22**(3), 337–340 (2004).
111. A. Matsumoto, T. Kurata, D. Shiino, K. Kataoka, Swelling and shrinking kinetics of totally synthetic, glucose-responsive polymer gel bearing phenylborate derivative as a glucose-sensing moiety. *Macromolecules* **37**(4), 1502–1510 (2004).
112. T. Ishii, H. Otsuka, K. Kataoka, Y. Nagasaki, Preparation of functionally PEGylated gold

- nanoparticles with narrow distribution through autoreduction of auric cation by α -biotinyl-PEG-block-[poly(2-(N,N-dimethylamino)ethyl methacrylate)]. *Langmuir* **20**(3), 561–564 (2004).
113. R. Ideta, Y. Yanagi, Y. Tamaki, F. Tasaka, A. Harada, K. Kataoka, Effective accumulation of polyion complex micelle to experimental choroidal neovascularization in rats. *FEBS Letters* **557**(1–3), 21–25 (2004).
 114. K. Itaka, A. Harada, Y. Yamasaki, K. Nakamura, H. Kawaguchi, K. Kataoka, In situ single cell observation by fluorescence resonance energy transfer reveals fast intra-cytoplasmic delivery and easy release of plasmid DNA complexed with linear polyethylenimine. *J. Gene Med.* **6**(1), 76–84 (2004).
 115. H. Kobayashi, M. Kato, A. Matsuda, T. Taguchi, K. Kataoka, J. Tanaka, Collagen immobilized PVA hydrogel – hydroxyapatite composites for keratoprosthesis. *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.* **29**(6), 2897–2900 (2004).
 116. T. Kajiyama, H. Kobayashi, T. Taguchi, K. Kataoka, J. Tanaka, Improved synthesis with high yield and increased molecular weight of poly(α , β -malic acid) by direct polycondensation. *Biomacromolecules* **5**(1), 169–174 (2004).
 117. T. Kakudo, S. Chaki, S. Futaki, I. Nakase, K. Akaji, T. Kawakami, K. Maruyama, H. Kamiya, and H. Harashima. Transferrin-modified liposomes equipped with a pH-sensitive fusogenic peptide: An artificial viral-like delivery system. *Biochemistry* **43**, 5618–5628 (2004).
 118. K. Kogure, R. Moriguchi, K. Sasaki, M. Ueno, S. Futaki, H. Harashima. Development of a non-viral multifunctional envelope-type nano device by a novel lipid film hydration method. *J. Control. Release* **98**, 317–323 (2004).
 119. H. Hatakeyama, H. Akita, K. Maruyama, , T. Suhara, and H. Harashima. Factors governing the in vivo tissue uptake of transferrin-coupled polyethylene glycol liposomes in vivo. *Int J Pharm.* **281**, 25–33 (2004).
 120. H. Akita, R. Ito, I. A. Khalil, S. Futaki, H. Harashima. Quantitative three-dimensional analysis of the intracellular trafficking of plasmid DNA transfected by non-viral gene delivery system using confocal laser scanning microscopy. *Mol. Ther.* **9**, 443–451 (2004).
 121. I. A. Khalil, S. Futaki, M. Niwa, Y. Baba, N. Kaji, H. Kamiya, and H. Harashima. Mechanism of improved gene transfer by the N-terminal stearylation of octaarginine: Enhanced cellular association by hydrophobic core formation. *Gene Ther.* **11**, 636–644 (2004).
 122. S. Sasaki, Y. Taniguchi, Y. Senko, K. Kodama, F. Nagatsugi, M. Maeda, Selective Formation

- of Stable Triplexes Including a TA or a CG Interrupting Site with New Bicyclic Nucleoside Analogs (WNA). *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 516–528 (2004).
123. Md. M. Ali, Md. R. Alam, T. Kawasaki, F. Nagatsugi, S. Sasaki, Sequence- and Base-Specific Delivery of Nitric Oxide to Cytidine and 5-Methylcytidine Leading to Efficient Deamination. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 8864–8865 (2004).
124. F. Nagatsugi, S. Sasaki, Chemical Tools for Targeted Mutagenesis of DNA Based on Triple Helix Formation. *Biol. Pharm. Bull.* **27**, 463–467 (2004).
125. S. Sasaki, F. Kurosaki, T. Haradahira, F. Yamamoto, J. Maeda, T. Okauchi, K. Suzuki, T. Suhara, M. Maeda, Synthesis of ^{11}C -Labeled Bis(phenylalkyl)amine and Their in Vitro and in Vivo Binding Properties in Rodent and Monkey Brains. *Biol. Pharm. Bull.* **27**, 531–537 (2004).
126. N. Sera, H. Tokiwa, H. Utsumi, S. Sasaki, K. Fukuhara, H. Miyata, Associations between Chemical Properties and Oxidative Damage Due to Nitrophenanthrenes and Their Related Compounds in Primary Rat Hepatocytes. *Polycyclic Aromatic Compounds* **24**, 487–500 (2004).
127. A. Harada, K. Kataoka, Switching by pulse electric field of the elevated enzymatic reaction in the core of polyion complex micelles. *J. Am. Chem. Soc.* **125**(50), 15306–15307 (2003).
128. N. Nishiyama, S. Okazaki, H. Cabral, M. Miyamoto, Y. Kato, Y. Sugiyama, K. Nishio, Y. Matsumura, K. Kataoka, Novel cisplatin-incorporated polymeric micelles can eradicate solid tumors in mice. *Cancer Res.* **63**(24), 8977–8983 (2003).
129. G. -D. Zhang, A. Harada, N. Nishiyama, D. -L. Jiang, H. Koyama, T. Aida, K. Kataoka, Polyion complex micelles entrapping cationic dendrimer porphyrin: effective photosensitizer for photodynamic therapy of cancer. *J. Control. Release* **93**(2), 141–150 (2003).
130. T. Matsuya, S. Tashiro, N. Hoshino, N. Shibata, Y. Nagasaki, K. Kataoka, A core-shell-type fluorescent nanosphere possessing reactive poly(ethylene glycol) tethered chains on the surface for zeptomole detection of protein in time-resolved fluorometric immunoassay. *J. Am. Chem. Soc.* **75**(22), 6124–6132 (2003).
131. K. Itaka, K. Yamauchi, A. Harada, K. Nakamura, H. Kawaguchi, K. Kataoka, Polyion complex micelles from plasmid DNA and poly(ethylene glycol)-poly(L-lysine) block copolymer as serum-tolerable polyplex system: physicochemical properties of micelles relevant to gene transfection efficiency. *Biomaterials* **24**(24), 4495–4506 (2003).
132. Y. Bae, S. Fukushima, A. Harada, K. Kataoka, Design of environment-sensitive supramolecular assemblies for intracellular drug delivery: polymeric micelles that are responsive to

- intracellular pH change. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **42**(38), 4640–4643 (2003).
133. D. Nakayama, Y. Takeoka, M. Watanabe, K. Kataoka, Simple and precise preparation of a porous gel for a colorimetric glucose sensor by a templating technique. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **42**(35), 4197–4200 (2003).
 134. A. Matsumoto, S. Ikeda, A. Harada, K. Kataoka, Glucose-responsive polymer bearing a novel phenylborate derivative as a glucose-sensing moiety operating at physiological pH conditions. *Biomacromolecules* **4**(5), 1410–1416 (2003).
 135. Y. Yamasaki, S. Katayose, K. Kataoka, K. Yoshikawa, PEG-PLL block copolymers induce reversible large discrete coil-globule transition in a single DNA molecule through cooperative complex formation. *Macromolecules* **36**(16), 6276–6279 (2003).
 136. A. Harada, K. Kataoka, Effect of charged segment length on physicochemical properties of core-shell type polyion complex micelles from block ionomers. *Macromolecules* **36**(13), 4995–5001 (2003).
 137. T. Kajiyama, T. Taguchi, H. Kobayashi, K. Kataoka, J. Tanaka, Synthesis of high molecular weight poly(α , β -malic acid) for biomedical use by direct polycondensation. *Polym. Degrad. Stab.* **81**(3), 525–530 (2003).
 138. M. Oishi, S. Sasaki, Y. Nagasaki, K. Kataoka, pH-responsive oligodeoxynucleotide (ODN)-poly(ethylene glycol) conjugate through acid-labile β -thiopropionate linkage: preparation and polyion complex micelle formation. *Biomacromolecules* **4**(5), 1426–1432 (2003).
 139. T. Uwatoku, H. Shimokawa, K. Abe, Y. Matsumoto, T. Hattori, K. Oi, T. Matsuda, K. Kataoka, A. Takeshita, Application of nanoparticle technology for the prevention of restenosis after balloon injury in rats. *Circ. Res.* **92**(7), e62–69 (2003).
 140. T. Kajiyama, T. Taguchi, H. Kobayashi, K. Kataoka, J. Tanaka, Physicochemical properties of high-molecular-weight poly(α , β -malic acid) synthesized by direct polycondensation. *Polym. Bull.* **50**(1–2), 69–75 (2003).
 141. H. Otsuka, E. Uchimura, H. Koshino, T. Okano, K. Kataoka, Anomalous binding profile of phenylboronic acid with N-acetylneuraminic acid (Neu5Ac) in aqueous solution with varying pH. *J. Am. Chem. Soc.* **125**(12), 3493–3502 (2003).
 142. N. Nishiyama, F. Koizumi, S. Okazaki, Y. Matsumura, K. Nishio, K. Kataoka, Differential gene expression profile between PC-14 cells treated with free cisplatin and cisplatin-incorporated polymeric micelles. *Bioconjugate Chem.* **14**(2), 449–457 (2003).

143. G. -D. Zhang, N. Nishiyama, A. Harada, D. -L. Jiang, T. Aida, K. Kataoka, pH-sensitive assembly of light-harvesting dendrimer zinc porphyrin bearing peripheral groups of primary amine with poly(ethylene glycol)-b-poly(aspartic acid) in aqueous solution. *Macromolecules* **36**(4), 1304-1309 (2003).
144. E. Jule, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Lactose-installed poly(ethylene glycol)-poly(D,L-lactide) block copolymer micelles exhibit fast-rate binding and high affinity toward a protein bed simulating a cell surface. A surface plasmon resonance study. *Bioconjugate Chem.* **14**(1), 177-186 (2003).
145. N. Nishiyama, H. R. Stapert, G. -D. Zhang, D. Takasu, D.-L. Jiang, T. Nagano, T. Aida, K. Kataoka, Light-harvesting ionic dendrimer porphyrins as new photosensitizers for photodynamic therapy. *Bioconjugate Chem.* **14**(1). 58-66 (2003).
146. F. Kurusu, H. Ohno, M. Kaneko, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Functionalization of gold electrode surface with heterobifunctional poly(ethylene oxide)s having both mercapto and aldehyde groups. *Polym. Advan. Technol.* **14**(1), 27-34 (2003).
147. M. Tanimoto, H. Kamiya, N. Minakawa, A. Matsuda, H. Harashima. No enhancement of nuclear entry by direct conjugation of a nuclear localization signal peptide to linearized DNA. *Bioconjugate Chem.* **14**, 1197-1202 (2003).
148. H. Furusho, H. Miyamoto, K. Chikama, H. Hayashi, Y. Nagasaki, Optical and electrical properties of polyimide derivatives including quinoxaline moiety. *J. Photopolym. Sci. Tech.* **16**(2), 269-272 (2003).
149. F. Nagatsugi, S. Sasaki, P. S. Miller, M. M. Seidman, Site-Specific Mutagenesis by Triple-Helix Forming Oligonucleotides Containing a Reactive Nucleoside Analogue. *Nucleic Acids Res.* **6**, e31 (2003).
150. M. Tanada, Y. Shibata, M. Maeda, S. Sasaki, Bipyrrrole Derivatives as New DNA-Minor Groove Binders. *Heterocycles* **63**, 29-39 (2003).
151. T. Fuchigami, T. Haradahira, T. Arai, T. Okauchi, J. Maeda, K. Suzuki, F. Yamamoto, T. Suhara, S. Sasaki, M. Maeda, Synthesis and Brain Regional Distribution of [¹¹C]NPS1506 in Mice and Rat: an NMDA Receptor Antagonist. *Biol. Pharm. Bull.* **26**, 1570-1573 (2003).
152. F. Yamamoto, E. Kuwano, T. Kaneshiro, S. Sasaki, M. Maeda, ¹²⁵I-Labeled 2-O-and 3-O-m-Iodobenzyl, and 6-O-m-Iodophenyl Derivatives of L-Ascorbic Acid: Synthesis and Preliminary Tissue Distribution. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **46**, 737-750 (2003).
153. H. Tokiwa, N. Sera, K. Fukuhara, H. Utsumi, S. Sasaki, N. Miyata, Structural activity

- relationship between Salmonella-mutagenicity and nitro-orientation of nitroazaphenanthrenes. *Chemico-Biological Interactions* **146**, 19–25 (2003).
154. E. Jule, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Surface plasmon resonance study on the interaction between lactose-installed poly(ethylene glycol)-poly(D, L-lactide) block copolymer micelles and lectins immobilized on a gold surface. *Langmuir* **18**(26), 10334–10339 (2002).
 155. R. Ogawa, Y. Nagasaki, N. Shibata, H. Otsuka, K. Kataoka, Core-shell type polystyrene latex possessing reactive poly(ethylene glycol) brushes on the surface for high performance immunodiagnostics. *Polym. J.* **34**(12), 868–875 (2002).
 156. Y. Yamamoto, K. Yasugi, A. Harada, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Temperature-related change in the properties relevant to drug delivery of poly(ethylene glycol)-poly(D,L-lactide) block copolymer micelles in aqueous milieu. *J. Control. Release* **82**(2–3), 359–371 (2002).
 157. K. Itaka, A. Harada, K. Nakamura, H. Kawaguchi, K. Kataoka, Evaluation by fluorescence resonance energy transfer of the stability of nonviral gene delivery vectors under physiological conditions. *Biomacromolecules* **3**(4), 841–845 (2002).
 158. Y. Kakizawa, K. Kataoka, Block copolymer self-assembly into monodispersive nanoparticles with hybrid core of antisense DNA and calcium phosphate. *Langmuir* **18**(12) 4539–4543 (2002)
 159. M. Harada-Shiba, K. Yamauchi, A. Harada, I. Takamisawa, K. Shimokado, K. Kataoka, Polyion complex micelles as a vector in gene therapy – pharmacokinetics and in vivo gene transfer. *Gene Ther.* **9**(6), 407–414 (2002).
 160. N.-P. Huang, G. Csucs, K. Emoto, Y. Nagaski, K. Kataoka, M. Textor, N. D. Spencer, Covalent attachment of novel poly(ethylene glycol)-poly(D, L-lactide) copolymeric micelles to TiO₂ surface. *Langmuir* **18**(1), 252–258 (2002).
 161. H. Kamiya, Y. Fujimura, I. Matsuoka and H. Harashima. Visualization of intracellular trafficking of exogenous DNA delivered by cationic liposomes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **298**, 591–597 (2002).
 162. F. Nagatsugi Y. Matsuyama, M. Maeda, S. Sasaki, Selective cross-linking to the adenine of the TA interrupting site within the triple helix. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12**, 487–489 (2002).
 163. F. Yamamoto, M. Aoki, Y. Furusawa, K. Ando, Y. Kuwabara, K. Masuda, S. Sasaki, M. Maeda, Synthesis and Evaluation of 4-Bromo-1-(3-[¹⁸F]fluoropropyl)-2-nitroimidazole with a Low Energy LUMO Orbital Designed as Brain Hypoxia-Targeting Imaging Agent. *Biol. Pharm. Bull.* **25**, 616–621 (2002).

(2) その他の著作物

1. 大庭誠、片岡一則：産業の観点から見た安全安心の実用化ナノDDS、分子心血管病 *in press*.
2. Younsoo Bae、片岡一則：インテリジェント高分子ミセルからのDDS、最新医学 **61**(6), 42-51 (2006).
3. 西山伸宏、片岡一則：体内における部位選択的遺伝子導入を目指した光応答性人工ベクターの開発、バイオテクノロジージャーナル **6**(3), 343-346 (2006).
4. 西山伸宏、片岡一則：特集：遺伝子治療-医療と化学「超分子集合体を基盤とした遺伝子キャリアの構築と遺伝子導入効果」、化学と工業 **59**(4), 464-467 (2006).
5. 張祐銅、片岡一則：医療ナノデバイスとしての光機能性 dendrimer、未来医学 **21**, 38-43 (2006).
6. 西山伸宏、片岡一則：人工ウイルス、バイオニクス **3**(3), 70-71 (2006).
7. 西山伸宏、片岡一則：医学のためのナノ工学、日本臨床 **64**(2), 199-205 (2006).
8. 位高啓史、鄭雄一、片岡一則：ナノキャリアによる遺伝子・siRNAデリバリー、日本臨床 **64**(2), 253-257 (2006).
9. 大庭誠、小山博之、片岡一則：血管疾患遺伝子治療用高分子ミセル型ナノ構造体、再生医療 **5**(1), 78-83 (2006).
10. 西山伸宏、片岡一則：高分子キャリアによる細胞内ドラッグデリバリーの新しい展開、*Drug Delivery System* **21**(1), 39-45 (2006).
11. 西山伸宏：〈用語解説〉マテリアルゲノミクス、*Drug Delivery System* **21**(1), 80 (2006).
12. 片岡一則：特集にあたって、バイオインダストリー **23**(1), 5 (2006).
13. 大塚英典、片岡一則：高分子ブラシのパターニング技術で作成する細胞スフェロイドアレイとその組織的機能維持・長期生存、バイオインダストリー **23**(1), 23-30 (2006).
14. 位高啓史、片岡一則：高分子ミセル型ナノキャリアによるDDSとティッシュエンジニアリングへの応用、ティッシュエンジニアリング2006、田畑泰彦・岡野光夫 編、日本医学館 東京 pp.82-87 (2006).
15. 大庭誠、片岡一則：遺伝子キャリアとしての高分子ミセル、先端生物医学研究・医療のための遺伝子導入テクノロジー ウイルスを用いない遺伝子導入法の方法、技術、方法論の新たな展開、田畑泰彦、原島秀吉 編、メディカルドゥ 大阪 pp.56-61 (2006).
16. 小暮健太郎、秋田英万、原島秀吉：「エンベロープ型ナノ構造体による遺伝子デリバリー」日本臨床**64**(2), 258-62 (2006).
17. I. A. Khalil, K. Kogure, H. Akita and H. Harashima. Uptake Pathways and Subsequent

- Intracellular Trafficking in Non-viral Gene Delivery. *Pharmacological Review* **58**(1), 32-45 (2006).
18. 秋田英万、原島秀吉.「人工ナノ遺伝子ベクターの細胞内動態制御」細胞工学 馬場嘉信監修 **25**(8), 899-904 (2006).
 19. 小暮健太朗、原島秀吉.「MEND」ウイルスを用いない遺伝子導入法の方法論の新たな展開 原島秀吉、田畑泰彦編集 遺伝子医学MOOK5, pp.90-94 (2006).
 20. 秋田英万、原島秀吉.「細胞内トラフィック」ウイルスを用いない遺伝子導入法の方法論の新たな展開 原島秀吉、田畑泰彦編集 遺伝子医学MOOK5, pp.228-234 (2006).
 21. 紙谷浩之、原島秀吉.「遺伝子修復」ウイルスを用いない遺伝子導入法の方法論の新たな展開 原島秀吉、田畑泰彦編集 遺伝子医学MOOK5, pp.235-239 (2006).
 22. 佐々木茂貴、インテリジェント人工核酸の開発、化学工業、**57**, 235-240 (2006).
 23. 永次史, インテリジェント核酸を用いたケミカルバイオロジー, 化学工業, **57**, 661-666 (2006).
 24. 西山伸宏、片岡一則:先端技術の外科学への応用?ナノテクノロジーとドラッグデリバリーシステムー、日本外科学会雑誌 **106**(11), 700-705 (2005).
 25. 片岡一則:高分子ミセル型薬物・遺伝子ナノキャリア: 現状とこれからの展開、ファームテックジャパン **21**(12), 2083-2087 (2005).
 26. 片岡一則:ナノテクノロジーの医療とDDS、人体にやさしい医療材料 2005 第19回「大学と科学」公開シンポジウム講演収録集 pp.29-41 (2005).
 27. 田淵眞理、勝山吉徳、長田英也、長崎幸夫、吉川研一、片岡一則、馬場嘉信:ナノ粒子:DNA分析の未来、生物物理化学 **49**(3), 83-87 (2005).
 28. 宮田完二郎、西山伸宏、片岡一則:バイオとエレクトロニクスの融合・接点ピンポイントドラッグデリバリーのための高分子ナノデバイス設計、応用物理 **74**(9), 1233-1237 (2005).
 29. 張祐銅、片岡一則:デンドリマーミセルを用いたドラッグ・デリバリー、バイオインダストリー **22**(4), 55-61 (2005).
 30. Younsoo Bae、片岡一則:超機能化高分子ナノミセル、炎症と免疫 **13**(2), 131-142 (2005).
 31. 原田敦史、片岡一則:機能化高分子ナノミセル、ソフトナノテクノロジー バイオマテリアル革命、田中順三、下村政嗣 編、シーエムシー出版 東京 pp.230-235 (2005).
 32. 原島秀吉、小暮健太朗、秋田英万、紙谷浩之. 第7章遺伝子治療とDDS「多機能性リポソーム」橋田充編集 DDS研究の現状と将来展望**21**(12), 127-131 (2005).
 33. 井上香織、小暮健太朗、原島秀吉. リポソームの生体内動態.「リポソーム応用の新展開ー人工細胞の開発 に向けてー」(秋吉一成、辻井 薫 監修)エヌ・ティー・エス. pp.521-527 (2005).
 34. 原島秀吉、瀬谷司、海老原敬、志田壽利. 第IV編 第7章 DNAワクチン「ソフトナノテクノロジー

- ーバイオマテリアル革命ー」田中順三、下村政嗣 pp.267-277 (2005).
35. 小暮健太朗、秋田英万、原島秀吉. 第2章, 第2節「薬物のターゲティングとDDS技術」第2項:
標的指向化(細胞内動態制御を含む)技術情報協会 pp.113-124 (2005).
36. 佐々木茂貴、DNA/RNA修飾機能を目指したインテリジェント人工核酸、Pharma Vision News,
5, 10-14 (2005).
37. 永次 史、佐々木茂貴、ゲノム標的化学で目指す新しい生物機能の創成、化学と教育、**53**,
8-11 (2005).
38. 中川 治、佐々木茂貴、核酸をトリガーとする増幅反応、化学, 化学同人, **60**, 70-71 (2005).
39. 永次 史、佐々木茂貴、ゲノム標的化学で目指す新しい生物機能の創成、化学と教育, **53**,
8-11 (2005)
40. 山崎裕一、片岡一則:インテリジェントゲルによるグルコース濃度応答性インスリン放出制御シス
テム、ファルマシア **40**(11), 1034-1038 (2004).
41. 片岡一則:高分子材料が目指すナノ医療のフロンティア、日経サイエンス **2004**(10), 114-116
(2004)
42. 位高啓史、片岡一則:高分子ナノキャリアによるsiRNAデリバリー、*Drug Delivery System* **19**(4),
373-378 (2004).
43. 片岡一則:高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリー、伝熱 **43**(181), 10-14
(2004).
44. 大塚英典、片岡一則:ナノ粒子のバイオ関連分野での応用展開、材料の科学と工学 **41**(4),
186-192 (2004).
45. 西山伸宏、小山博之、片岡一則:血管疾患の遺伝子治療のためのドラッグデリバリーシステム
(DDS)の設計、血管医学 **5**(3), 309-315 (2004).
46. 片岡一則:これからのバイオマテリアル研究のあり方、バイオマテリアル **22**(3), 161-162 (2004).
47. 片岡一則:高分子ナノミセルによる薬物遺伝子デリバリー、*Drug Delivery System* **19** (3) 214
(2004)
48. 片岡一則:薬物・遺伝子キャリアとして機能する高分子ナノミセル、日本医工学治療学会第20
回学術大会抄録集 **16**, 76 (2004).
49. 片岡一則:ナノ医療フロンティアを目指す高分子材料設計、学術月報 **57**(2), 115-124 (2004).
50. 片岡一則、張祐銅:高分子ミセル化医薬の構造設計と機能開発、ドラッグデリバリーシステムの
新展開 究極の薬物治療をめざして、永井恒司 編、シーエムシー出版 東京 pp.185-193
(2004).
51. 大塚英典、長崎幸夫、片岡一則:機能性高分子界面の創製、ナノバイオエンジニアリングマテリ

- アル、石原一彦 編、フロンティア出版 東京 pp.52-62 (2004).
52. 原田敦史、片岡一則:酵素内包コアシェル型ナノ微粒子の外部刺激による酵素機能制御、
ナノバイオエンジニアリングマテリアル、石原一彦 編、フロンティア出版 東京 pp.209-215
(2004).
 53. 片岡一則:薬物・遺伝子デリバリー、ナノファイバーテクノロジーを用いた高度産業発掘戦略、赤
池敏宏、梶原莞爾、片岡一則、小池康博、高原敦、谷岡明彦、本宮達也 編、シーエムシー出
版 東京 pp.221-228 (2004).
 54. 秋田英万、原島秀吉.「細胞内動態制御による遺伝子デリバリー効率の促進」医薬ジャーナル
Medical Front Line: DDSが切り開く新しい薬物治療 編集:橋田充 医薬ジャーナル社 (2004).
 55. 小暮健太朗、秋田英万、紙谷浩之、原島秀吉. 細胞特異的ターゲティング シー・エム・シー
出版「ドラッグデリバリーシステム～究極の薬物治療を目指して」pp.141-149 (2004).
 56. 永次 史, 遺伝子発現の化学的制御を目指した機能性核酸の開発, 生物工学会誌, **82**,
135-154 (2004).
 57. 片岡一則:インテリジェント高分子材料による標的治療型ドラッグデリバリーシステム、化学工学
67(12), 682-685 (2003).
 58. 大塚英典、片岡一則:バイオマテリアルと生体界面、表面技術 **54**(12), 973-979 (2003).
 59. 大塚英典、片岡一則:高分子界面設計に基づくスフェロイドエンジニアリングへの展開、再生医
療 **2**(4), 65-74 (2003).
 60. 柿澤資訓、片岡一則:自己組織化とナノテクノロジー(5)溶液系の自己組織化 超分子ナノカプ
セルの形成と薬物・遺伝子デリバリーへの展開、現代化学 **387**, 25-30 (2003).
 61. 片岡一則:高分子ミセル型ナノキャリアによる薬物・遺伝子デリバリー、*Drug Delivery System*
18(3), 206 (2003).
 62. 片岡一則:高分子キャリア、血液・免疫・腫瘍 **8**(2), 112-118 (2003).
 63. 位高啓史、片岡一則:遺伝子治療に向けた新規遺伝子デリバリーシステム、バイオマテリアル
21(4), 256-262 (2003).
 64. 大塚英典、片岡一則:スフェロイドエンジニアリングとメディカルナノファイバーの融合、繊維学会
誌 **59**(1), 8-11 (2003).
 65. 長崎幸夫、片岡一則:高分子ミセル、機能性超分子、緒方直哉、寺野稔、由井伸彦 編、シー
エムシー出版 東京 pp.69-73 (2003).
 66. 秋田英万、紙谷浩之、原島秀吉. 細胞内動態制御による新しいDDSの開発. 遺伝子医学別冊
「ドラッグデリバリーシステムDDS技術の新たな展開とその活用法」(田畑泰彦編)メディカル ドゥ
pp.23-30 (2003).

67. 原島秀吉. ナノテクノロジーハンドブックIV編 バイオ・化学へ使う 11章 医療へ応用する. 9・6 ドラッグデリバリー オーム社 pp.173-178 (2003).
 68. 佐々木茂貴, ゲノムに機能する人工核酸, ゲノムクロスリンク能をもつ人工核酸, ゲノムケミストリー, 関根光雄, 齋藤烈編, 講談社, pp.89-100 (2003).
 69. 佐々木茂貴, インテリジェント機能性核酸の創製, インテリジェント材料・技術の最新開発動向, シーエムシー出版 (2003).
 70. 佐々木茂貴, 永次 史, 遺伝子発現機構を標的とする核酸医薬品の新しい化学, ファルマシア (2003).
 71. 佐々木茂貴, ゲノム標的の化学遺伝子に働く分子ロボットを目指して, 日本化学会生体機能関連化学部会ニュースレター, **17**, 101-104 (2003).
 72. 斯波万里子, 片岡一則:ポリイオンコンプレックスミセル型遺伝子治療用ベクターの開発 ナノテクノロジーの医療への応用、バイオベンチャー **2**(59), 81-83 (2002).
 73. 片岡一則:生体機能性高分子ミセルの創製と特性評価、LS アドバンス **1**(1), 23-27 (2002).
 74. 西山伸宏, 片岡一則:ナノテクノロジーを利用した新しいがん治療、バイオインダストリー **19**(3), 7-15 (2002).
 75. 片倉浩理、原田敦史、片岡一則、和田洋巳、池中一裕: Polyethyleneglycol-poly-L-lysine (PEG-PLL)によるレトロウイルスベクター遺伝子導入効率向上の試み、日本外科学会雑誌 **103**(臨時増刊), 438 (2002).
 76. 片岡一則、長崎幸夫:医用工学:インテリジェント材料システム 高分子ゲル系生体材料の開発を例に、生命工学への招待 基礎と応用、松永是 編、朝倉書店 東京 pp.91-95 (2002).
 77. 佐々木茂貴, 遺伝子発現の化学的制御を目指した機能性認識分子の創製, 薬学雑誌, **122**, 1081-1093 (2002).
 78. 佐々木茂貴, 遺伝子を標的とする細胞内DDSとしてのオリゴヌクレオチド, Drug Delivery System, **17**, 478-485 (2002).
-
1. N. Nishiyama, K. Kataoka, Current state, achievements, and future prospects of polymeric micelles as nanocarriers for drug and gene delivery, *Pharmacol & Ther. in press*.
 2. Y. Bae, H. Cabral, K. Kataoka, Block copolymer micelles for drug delivery in nanoscience, in Block Copolymers in nanoscience, Eds., M. Lazzari, G. Liu, S. Lecommandoux, Wiley-VCH, Weinheim *in press*.
 3. A. Harada, K. Kataoka, Stimuli responsive polyion complex assemblies: intracellular delivery and diagnostic applications, in Smart Nano and Microparticles, (MML Vol.7), Eds., K. Kono, R.

Arshady, Kentus Books, London, UK *in press*.

4. S. Sasaki, F. Nagatsugi, Application of unnatural oligonucleotides to chemical modification of gene expression, *Current Opinion in Chemical Biology*, *in press*.
5. K. Osada, K. Kataoka, Drug and gene delivery based on supramolecular assembly of PEG-polypeptide hybrid block copolymers. *Adv. Polym. Sci.* **202** (Peptide Hybrid Polymers) 113–153 (2006).
6. S. Ueno, J. Ando, H. Fujita, T. Sugawara, Y. Jimbo, K. Itaka, K. Kataoka, T. Ushida, The state of the art of nanobioscience in Japan. *IEEE Trans. NanoBiosci.* **5**(1), 54–65 (2006).
7. N. Nishiyama, K. Kataoka, Nanostructured devices based on block copolymer assemblies for drug delivery: designing structures for enhanced drug function. *Adv. Polym. Sci.* **193** (Polymer Therapeutics II) 67–101 (2006).
8. M. Oba, K. Kataoka, Polymeric micelles for gene carrier, in *Advanced Biomedical Research—Gene Introduction Technology for Medical Treatment. New development of materials, technologies, and methodologies for the gene introduction methods which do not use the virus*, Eds., Y. Tabata, H. Harashima, Medical Do, Osaka, Japan, 2006, pp.56–61.
9. K. Itaka, K. Kataoka, Supramolecular nanocarrier for drug delivery system: application for tissue engineering, in *Tissue Engineering 2006*, Eds., Y. Tabata, M. Okano, Nihon Igakukan, Tokyo, Japan, 2006, pp.82–87.
10. A. Harada, K. Kataoka, Polyion complex micelles: preparation and physicochemical properties, in *Dekker Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology*, Eds., J. A. Schwarz, C. I. Contescu, K. Putyera, Taylor & Francis, New York, U.S.A, 2006, pp.1–8.
11. O. Nakagawa, S. Ono, A. Tsujimoto, Z. Li, S. Sasaki, Fluorescence detection of 8-oxoguanosine by G-clamp derivatives, *Nucleic Acids Symp. Ser. in press* (2006).
12. T. Kataoka, M. Tanada, I. Onishi, S. Sasaki, Recognition of DNA with Assembly of Minor Groove Binders Mediated by Metal Complexation, *Nucleic Acids Symp. Ser. in press* (2006).
13. E. Aoki, Y. Taniguchi, M. Togo, S. Sasaki, Effects of the Modified Aromatic Ring of WNA on Stability of Triplex DNA, *Nucleic Acids Symp. Ser. in press* (2006).
14. S. Nakayama, F. Nagatsugi, S. Sasaki, Novel drug releasing system triggered by hybridization with target sequence, *Nucleic Acids Symp. Ser. in press* (2006).
15. N. Nishiyama, Y. Bae, K. Miyata, S. Fukushima, K. Kataoka, Smart polymeric micelles for gene and drug delivery. *Drug Discov. Today: Technologies* **2**(1), 21–26 (2005).
16. W. -D. Jang, K. Kataoka, Bioinspired applications of functional dendrimers. *J. Drug Del. Sci.*

- Tech.* **15**(1), 19–30 (2005).
17. Y. Yamasaki, W. -D. Jang, N. Nishiyama, N. Kanayama, K. Kataoka, Development of a supramolecular nanocarrier for gene delivery based on cationic block copolymers, in *Non-viral Gene Therapy*, Eds., K. Tiara, K. Kataoka, T. Niidome, Springer, Tokyo, Japan, 2005, pp.51–62
 18. Y. Bae, K. Kataoka, Intelligent block copolymer micelles for the programmed delivery of drugs and genes, in *Polymeric Drug Delivery Systems: Polymer Assemblies (Drugs and pharmaceutical science, Vol. 143)*, Ed., G. S. Kwon, Marcel Dekker, New York, U. S. A, 2005, pp.489–530
 19. H. Akita, I. A. Khalil, K. Kogure, H. Harashima. Pharmacokinetics of Gene Delivery in Cells. In *Non-viral Gene Therapy: Gene Design and Delivery* Edit. by K. Taira, K. Kataoka, Springer-Verlag Tokyo, Inc. pp.135–154 (2005).
 20. H. Kamiya, H. Tsuchiya and H. Harashima. Newly designed DNA fragments for gene correction. In *Non-viral Gene Therapy: Gene Design and Delivery* Edit. by Kazunari Taira, Kazunori Kataoka, Springer-Verlag Tokyo, Inc. pp.315–322 (2005).
 21. K. Kogure, H. Akita, H. Kamiya and H. Harashima. Knaeblein, Muller Eds. *Modern Biopharmaceuticals. "New Drug Delivery System and Application to Gene Therapy"* Wiley-VCH pp.1521—1536 (2005).
 22. M. Tanada, S. Sasaki, Discrimination of the Spacer-Linked DNA Minor Groove Binders, *Nucleic Acids Res. Suppl.*, **3**, 1–2 (2005).
 23. Y. Taniguchi, A. Nakamura, E. Aoki, S. Sasaki, Modification of the aromatic ring of the WNA analogues for expansion of the triplex recognition codes, *Nucleic Acids Symp. Ser.*, **49**, 173–174 (2005).
 24. F. Nagatsugi, S. Mori, Md. Monsur Ali, Y. Ogata, S. Sasaki, Substituent Effects on the In situ Activation of the Double Activated Cross-linking Reaction, *Nucleic Acids Symp. Ser.*, **49**, 175–176 (2005).
 25. S. Sasaki, F. Nagatsugi, Molecular Design for Specific Recognition and Reaction in Genome-Targeting Chemistry, p145–p162 in *"Frontiers in Organic Chemistry Vol 1"* Y. Hayakawa ed, Bentham Science Publishers Ltd. The Netherlands, 2005.
 26. K. Kataoka, W. -D. Jang, Design and development of functional polymeric micelle for medicine, in *Recent Deployment of Drug Delivery System -aiming at ultimate drug therapy-*, Ed., T. Nagai, CMC, Tokyo, Japan, 2004, pp.185–193.

27. K. Itaka, K. Miyata, A. Harada, H. Kawaguchi, K. Nakamura, K. Kataoka, Clinically available endosomolytic agent for gene delivery, in Carrier based Drug Delivery, ACS Symposium Series 879, Ed., S. Svenson, American Chemical Society, Washington, D.C., USA, 2004, pp.154-161.
28. E. Jule, K. Kataoka, Engineering new generation drug delivery systems based on block copolymer micelles: physicochemical aspects, in Reflexive Polymers and Hydrogels, Eds., N. Yui, R. J. Mersny, K. Park, CRC Press LLC, Boca Raton, Fla., 2004, pp.355-372.
29. H. Otsuka, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Preparation of functional polymer interface, in Nano-bio Engineering Material, Ed., K. Ishihara, Frontier Press, Tokyo, Japan, 2004, pp.52-62.
30. A. Harada, K. Kataoka, Control of enzymatic activity in core-shell nanoparticle by external stimuli, in Nano-bio Engineering Material, Ed., K. Ishihara, Frontier Press, Tokyo, Japan, 2004, pp.209-215.
31. K. Kataoka, Gene and drug delivery, in Nano Fiber Technology is Developing Advanced Industry, Eds., T. Akaike, K. Kajiwara, K. Kataoka, Y. Koike, A. Takahara, A. Tanioka, T. Hongu, CMC, Tokyo, Japan, 2004, pp.221-228.
32. F. Nagatsugi, S. Nakayama, Ali Md. Monsur, S. Sasaki, Selective Nitrosyl Group Transfer Reaction to Cytidine Using Oligonucleotides Bearing S-Nitrosothioguanosine, *Nucleic Acids Res. Suppl.*, **3**, 23-24 (2004).
33. Ali Md. Monsur, F. Nagatsugi, M. Ohishi, Y. Nagasaki, K. Kataoka, S. Sasaki, Efficient Antisense Effect Using the Functional Oligonucleotides Containing Cross-linking Agents Conjugated PEG, *Nucleic Acids Res. Suppl.*, **48**, 61-62 (2004)
34. Y. Taniguchi, A. Nakamura, Y. Senko, S. Sasaki, Effects of 5-Substituted Pyrimidine Nucleoside Bases of WNA on Stability of Triplex DNA, *Nucleic Acids Res. Suppl.*, **48**, 69-70 (2004).
35. H. Otsuka, Y. Nagasaki, K. Kataoka, PEGylated nanoparticles for biological and pharmaceutical applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **55**(3) 403-419 (2003).
36. Y. Nagasaki, K. Kataoka, Polymer micelles, in Functional Supramolecules, Eds., N. Ogata, M. Terano, N. Yui, CMC, Tokyo, Japan, 2003, pp.69-75.
37. K. Kataoka, A. Harada, Polymer micelles for gene therapy, in Sentan Kagaku Series 3, Ed., Chemical Society of Japan, Maruzen, Tokyo, Japan, 2003, pp.198-204.
38. N. Nishiyama, K. Kataoka, Polymeric micelle drug carrier systems: PEG-PAsp(Dox) and second generation of micellar drugs, in Polymer Drugs in the Clinical Stage (Advances in

- Experimental Medicine and Biology Vol. 519), Eds., H. Maeda, A. V. Kabanov, K. Kataoka, T. Okano, Kluwer, New York, 2003, pp.155-177.
39. K. Kataoka, G. -D. Zhang, Delivery systems of photosensitizers for photodynamic therapy of cancer, in *Advances in Biomaterials and Drug Delivery Systems*, Eds., G.-H. Hsiue, T. Okano, U. Y. Kim, H.-W. Sung, N. Yui, K. D. Park, Prinston International Publishing, Taipei, Taiwan, 2003, pp.343-362.
 40. F. Nagatsugi, Y. Suenaga, S. Sasaki, Efficient cross-linking reactions by functional nucleobases capable of in situ activation under neutral conditions, *Nucleic Acids Res. Suppl.*, **3**, 155-156 (2003).
 41. Y. Taniguchi, Y. Senko, K. Kodama, A. Nakamura, S. Sasaki, Design and evaluation of novel nucleoside analogs (WNA) for specific formation of non-natural type triplexes containing a TA or CG interrupting site, *Nucleic Acids Res. Suppl.*, **3**, 113-114 (2003).
 42. S. Chaki, T. Kakudo, H. Kamiya, R. Tachibana, H. Kiwada, S. Futaki, K. Maruyama, and H. Harashima: Intracellular controlled trafficking after endocytosis with pH-sensitive liposomes and GALA-derivatives. *Advances in Biomaterials and Drug Delivery System*. Princeton International Publishing Corp. pp.527-536 (2003).
 43. H. Kamiya, H. Akita and H. Harashima. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Considerations in Gene Therapy. *Drug Discovery Today* **8**, 990-996 (2003).
 44. Y. Kakizawa, K. Kataoka, Block copolymer micelles for delivery of gene and related compounds. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **54**(2), 203-222 (2002).
 45. K. Kataoka, Y. Nagasaki, Medical engineering: intelligent materials systems, in *Introduction to Biotechnology*, Ed., T. Matsunaga, Asakura Press, Tokyo, Japan, 2002, pp.91-95.
 46. F. Nagatsugi S. Sasaki, P. S Miller, M. M. Seidman, A new reactive nucleoside analogue for highly reactive and selective cross-linking reaction to cytidine under neutral conditions, *Nucleic Acids Res. Suppl.* **2**, 31-32 (2002).
 47. Md. M. Ali, F. Nagatsugi, F. Yamamoto, M. Maeda, S. Sasaki, 2-Amino-6-Vinylpurine as a Tool of Post Synthetic Conjugation of Oligonucleotides with Radio-, Spin-, Fluorescence Label and Peptides, *Nucleic Acids Res. Suppl.* **2**, 149-150 (2002).
 48. Y. Taniguchi, R. Takahashi, K. Kodama, Y. Senko, M. Maeda, S Sasaki, Selective formation of non-natural type triplexes containing TA interrupting sites with the TFO incorporating W-shape nucleic acid (WNA) analogs, *Nucleic Acids Res. Suppl.* **2**, 34-35 (2002).

(3) 学会発表(国際学会発表及び主要な国内学会発表)

①招待講演 (国内会議 141件、国際会議 95件)

国内会議

1. 西山伸宏、片岡一則、遺伝子デリバリーのための超分子ナノデバイスの創製、第39回遺伝医学研究会、東京女子医科大学、2006年10月6日
2. 原島秀吉、多機能性エンベロープ型ナノ構造体による人工遺伝子デリバリーシステムの開発、第44回日本癌治療学会総会、東京、2006年10月
3. 永次 史、In Cell Chemistryを指向した反応性人工核酸の開発、日本化学会東北支部高分子コロキウム、仙台、2006年10月
4. 片岡一則、西山伸宏、ピンポイント診断・治療のためのナノキャリア設計、第65回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、2006年9月28日
5. 秋田英万、畠山浩人、小暮健太郎、大石基、長崎幸夫、小林英夫、菊池寛、原島秀吉、多機能性エンベロープ型ナノ構造体に基づくin vivo腫瘍遺伝子発現システムの構築、第59回コロイドおよび界面科学討論会、札幌、2006年9月
6. 永次 史、ケミカルバイオロジーを指向した機能性核酸の開発、日本化学会東北支部有機化学コロキウム、秋田、2006年9月
7. 片岡一則、DDS: その設計と現象解明、ナノビット検討会、科学技術振興機構研究開発戦略センター、東京、2006年8月25日
8. 原島秀吉、多機能性エンベロープ型ナノ構造体による人工遺伝子デリバリーシステムの開発、第2回DDS熊本シンポジウム、熊本、2006年7月
9. 原島秀吉、多機能性エンベロープ型ナノ構造体による人工遺伝子デリバリーシステムの開発、第22回日本DDS学会、東京、2006年7月
10. 原島秀吉、多機能性エンベロープ型ナノ構造体の開発: Programmed Packagingの提唱、BCG・BRM療法研究会、東京、2006年7月
11. 片岡一則、遺伝子ベクターとして機能するナノ構造デバイスの創製、ナノテクノロジー分野別バーチャルラボ成果報告会、東京国際フォーラム ホール B7、2006年7月15日
12. 片岡一則、DDSのためのドラッグデザイナー主薬とキャリアーの適合性を高めるために、第22回日本 Drug Delivery System (DDS)学会、東京国際交流会館、東京、2006年7月7日
13. 西山伸宏、片岡一則、高分子ミセルを基盤としたナノDDSの新しい展開、粉体工学会第41回技術討論会、アルカディア市ヶ谷、東京、2006年6月20日
14. 永次 史、In Cell Chemistry への展開を目指した機能性核酸の開発、日本化学会東北支部第

23 回無機・分析コロキウム, 仙台, 2006 年 6 月

15. 長崎幸夫. バイオに向けての精密高分子界面設計 第 55 回 第 55 回高分子学会年次会 名古屋(国際会議場) 2006 年 5 月 25 日
16. 佐々木茂貴, 人工機能性核酸による遺伝子のピンポイント阻害, 遺伝子・デリバリー研究会第 6 回シンポジウム, 福岡, 2006 年 5 月
17. 秋田英万、濱進、水口裕之、原島秀吉. ウイルスベクターと非ウイルスベクターの細胞内動態の定量的解析に基づいた遺伝子ベクター開発へのアプローチ. 日本薬学会第 126 年会、仙台、2006 年 3 月
18. 永次 史, 反応性ゲノム標的分子を用いたケミカルバイオロジー, 21 世紀 COE「京都大学化学連携研究教育拠点」ケミカルバイオロジー・ミニシンポジウム, 京都, 2006 年 3 月
19. 片岡一則, ナノバイオテクノロジーが拓く細胞医療 ―薬物・遺伝子デリバリーのためのナノキャリア設計―, 文部科学省科学研究費補助金「特定領域研究」マルチスケール操作によるシステム細胞工学<バイオ操作>第2回公開シンポジウム 特別講演, 東京大学鉄門記念講堂, 2006 年 3 月 3 日
20. 西山伸宏、片岡一則、電磁波エネルギーを利用した DDS の開発、第 5 回 化学放射線治療科学研究会、東京大学病院入院棟 A15 階、2006 年 2 月 27 日
21. 片岡一則, ナノバイオテクノロジーが拓く未来医療 ―ピンポイント診断・治療のためのナノデバイス設計―, 第1回ナノメディシン討論会, 岡崎コンファレンスセンター, 2006 年 2 月 12 日
22. 片岡一則, ナノバイオテクノロジーが拓く未来医療 ―ピンポイント診断・治療のための高分子ナノデバイス設計―, 技術研究組合医療福祉機器研究所セミナー, 技術研究組合会議室, 東京, 2006 年 1 月 25 日
23. 片岡一則, ナノバイオテクノロジーが拓く未来医療 ―ピンポイント診断・治療のための高分子ナノデバイス設計―, 東京理科大学ナノサイエンス・テクノロジー研究センター第 4 回公開シンポジウム, 東京理科大学神楽坂キャンパス, 東京, 2006 年 1 月 17 日
24. 片岡一則, ナノバイオテクノロジーが拓くフロンティアメディシン ―ピンポイント診断・治療のためのナノデバイス設計―, 第 6 回コンビナトリアル・バイオエンジニアリング／ナノバイオテクノロジージョイントシンポジウム, 理化学研究所大内ホール, 埼玉県和光市, 2006 年 1 月 12 日
25. 片岡一則, ナノテクノロジーが拓く未来型 DDS ―薬物・遺伝子のピンポイントデリバリーのためのナノデバイス設計―, DDS 熊本シンポジウム, 熊本大学薬学部宮本記念館, 熊本原島秀吉. 「多機能性エンベロップ型ナノ構造体による人工遺伝子デリバリーシステムの開発」、第 66 回日本泌尿器科学会茨城地方会、筑波、2005 年 12 月
26. 小暮健太郎. Programmed Packaging に基づく多機能性ナノ構造体の開発. 第 11 回創剤フォー

- ラム若手シンポジウム ―境界領域の DDS 研究フロンティア達―, 東京, 2005 年 12 月
27. 片岡一則, ナノテクノロジーが拓く未来医療 ―ピンポイント診断・治療のためのナノデバイス設計―, (財)ヒューマンサイエンス振興財団 第 130 回研修委員会セミナー, ヒューマンサイエンス振興財団, 東京, 2005 年 12 月 6 日
28. 原島秀吉, 「多機能性エンベロープ型ナノ構造体の開発: Programmed Packaging の提唱」21 世紀 COE シンポジウム 創薬をめざしたケミカルバイオロジー研究の最前線, 札幌, 2005 年 11 月
29. 片岡一則, ナノテクノロジーが拓く未来医療 ―臨床医工学部門における研究活動紹介―, 東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター発足記念シンポジウム「新しい医工の連携をめざして」, 東京大学医学部附属病院入院棟 A 大会議室, 2005 年 11 月 25 日
30. 片岡一則, 高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子の ピンポイントデリバリー, (財)神奈川科学技術アカデミー教育講座「ナノバイオ基礎から最前線コース」, 2005 年 11 月 22 日
31. 片岡一則, ナノテクノロジーが拓く未来医療 ―ピンポイント診断・治療のためのナノキャリア設計―, 化学技術戦略推進機構平成 17 年度第 3 回交流連携推進委員会, 化学技術戦略推進機構, 東京, 2005 年 11 月 21 日
32. 片岡一則, ナノテクノロジーが拓くフロンティアメディシン ―ピンポイント診断・治療のためのナノキャリア設計―, 第 14 回日本コンピュータ外科学会大会・第 15 回日本コンピュータ支援画像診断学会, (財)海外職業訓練協会 研修施設, 幕張, 千葉, 2005 年 11 月 20 日
33. 片岡一則, ナノバイオテクノロジーが拓く未来医療 ―高分子ミセル型ナノキャリアによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリー―, 応用物理学会 有機分子・バイオエレクトロニクス分科会講習会 ―バイオテクノロジーの新展開―, 東京大学武田ホール, 2005 年 11 月 18 日
34. 長崎幸夫, ナノバイオに向けた機能性高分子材料の創成, 第 14 回ポリマー材料フォーラム, タワーホール船堀, 東京, 2005 年 11 月 15 日
35. 片岡一則, ナノバイオテクノロジーが拓く未来医療 ―薬物・遺伝子のピンポイントデリバリーのためのナノデバイス設計, 生化学若い研究者の会京都支部 秋のセミナー, キャンパスプラザ京都, 2005 年 11 月 13 日
36. 片岡一則, ナノメディスンプロジェクト ―ナノテクノロジーが拓く未来型 DDS ―, 日本 DDS 学会創立 20 周年記念シンポジウム―DDS 研究の現状と将来展望―, 東京ガーデンパレス, 東京, 2005 年 11 月 8 日
37. 佐々木茂貴, 「創薬を志向した有機合成化学」第 10 回 PharmaScience フォーラム, 札幌, 2005 年 10 月
38. 片岡一則, 遺伝子ナノキャリアとしての ブロック共重合体ミセル―高分子が先導するナノ医療システム実現に向けて―, 平成 17 年度日本化学会東北支部高分子化学コロキウム, 秋田大学

工学資源学部, 秋田, 2005 年 10 月 28 日

39. 片岡一則, ナノテクノロジーが拓く未来医療 ―ピンポイント診断・治療のためのナノデバイス設計―, 北海道科学技術ネットワークセッション'05, 京王プラザホテル札幌, 2005 年 10 月 25 日
40. 片岡一則, ナノテクノロジーが拓く未来型 DDS ―ピンポイント診断・治療のためのナノデバイス設計―, 物質・材料研究機構生体材料研究センター第 28 回合同ゼミ, 物質・材料研究機構生体材料研究センター、筑波, 2005 年 10 月 11 日
41. 片岡一則, ナノテクノロジーが拓く未来医療 ―ピンポイントデリバリーのためのナノデバイス設計―, 第 53 回日本産婦人科学会北日本連合地方部会学術講演会, 福井県自治会館, 福井, 2005 年 9 月 30 日
42. 片岡一則, バイオマテリアルが先導するナノ医療 ―ピンポイント診断・治療のためのナノキャリア設計―, 第 49 回日本学術会議材料研究連合講演会・基調講演, 京大会館, 京都, 2005 年 9 月 16 日
43. 片岡一則, ナノテクノロジーが拓く未来医療 ―高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリー―, 第 44 回日本油化学会特別講演, 慶應義塾大学矢吹キャンパス, 横浜, 2005 年 9 月 15 日
44. 佐々木茂貴, 分子軌道計算による化学反応性ゲノム標的分子の設計, CAC フォーラム―泊研修会, 山口, 2005 年 9 月
45. 佐々木茂貴, 谷口陽祐, Md Monsur Ali, 永次史, 大石基, 西山伸宏, 長崎幸夫, 片岡一則, PICミセル搭載機能性人工核酸による選択的遺伝子発現制御, 第 64 回癌学会学術総会, シンポジウム「ターゲティング型 DDS 開発」, 札幌, 2005 年 9 月
46. 片岡一則, 高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子の ピンポイント・デリバリー, 創薬薬理フォーラム第 13 回シンポジウム, 日本薬学会長井記念館, 東京, 2005 年 9 月 9 日
47. 片岡一則, ナノバイオテクノロジーが拓く フロンティアメディシン ―ピンポイント診断・治療のための高分子ナノデバイス設計―, 第 43 回茅コンファレンス「ナノとバイオの融合が拓く新展開」, ハヶ岳ロイヤルホテル, 山梨, 2005 年 8 月 23 日
48. 原島秀吉, 「オクタアルギニン修飾リボソームの細胞内取り込みと細胞内輸送機構」第 7 回ペプチドフォーラム, 京都, 2005 年 8 月
49. 片岡一則, 高分子ミセル型遺伝子・機能性核酸デリバリー : 最近の話題, 遺伝子・デリバリー研究会第 5 回夏期セミナー, 箱根パレスホテル, 2005 年 8 月 3 日
50. 片岡一則, ナノバイオテクノロジーが拓く未来型 DDS ―ピンポイント診断・治療のための高分子ミセル型ナノデバイス設計―, 第 3 回 Translational Medicine Seminar, 経団連ゲストハウス, 御殿場, 2005 年 7 月 31 日

51. 片岡一則, ナノテクノロジーが拓く未来型 DDS ―ピンポイント診断・治療のためのナノデバイス設計―, 第 21 回日本 DDS 学会ワークショップ「ナノテクノロジーの応用」, ハウステンボス JR 全日空ホテル, 2005 年 7 月 23 日
52. 片岡一則、遺伝子・核酸医薬デリバリーのための 高分子ミセル型ナノキャリア設計, セミナー「がん研究における RNAi の可能性」, 中央大学駿河台記念館, 2005 年 7 月 6 日
53. 秋田英万、濱進、水口裕之、原島秀吉. 遺伝子デリバリーシステムの細胞内動態の定量的解析; ウイルス vs 非ウイルス. 第 21 回日本 DDS 学会、長崎、2005 年 7 月
54. 原島秀吉、小暮健太郎、秋田英万、紙谷浩之. 多機能性エンベロープ型ナノ構造体の開発; Programmed Packaging の提唱. 第 21 回日本 DDS 学会、長崎、2005 年 7 月
55. 佐々木茂貴, 分子認識概念によるインテリジェント人工核酸の分子設計, 第 2 回化学・材料 COE に向けての研究セミナー, 福岡, 2005 年 7 月
56. 片岡一則, 高分子ミセル型ナノキャリアによる 薬物・遺伝子のピンポイントデリバリー, 第 10 回東京肝臓シンポジウム, 東京プリンスホテル, 2005 年 6 月 4 日
57. 原島秀吉. 「遺伝子治療のための製剤設計: Programmed Packaging の提唱」薬剤学懇談会、京都、2005 年 6 月
58. 片岡一則, 高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子 DNA デリバリー, 第 54 回高分子学会年次大会, パシフィコ横浜, 神奈川, 2005 年 5 月 25 日
59. 高分子ミセル型ナノキャリアによる遺伝子デリバリー, 遺伝子・デリバリー研究会第5回シンポジウム, 武田ホール, 東京大学, 2005 年 5 月 21 日
60. 片岡一則, 高分子ナノミセルデバイスによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリー, インターフェックスジャパン専門技術セミナー, 東京ビックサイト会議室, 2005 年 5 月 18
61. 原島秀吉. 「遺伝子治療のための製剤設計: 多機能性エンベロープ型ナノ構造体の開発」北海道病院薬剤師会、札幌、2005 年 5 月
62. 原島秀吉、小暮健太郎、秋田英万、紙谷浩之. Programmed Packaging という新しいコンセプトに基づいた多機能性エンベロープ型ナノ構造体の構築. 遺伝子・デリバリー研究会シンポジウム、東京、2005 年 5 月
63. 片岡一則, ブロック共重合体を用いたナノデバイス創製と遺伝子ベクターへの応用, 早稲田大学大学院理工学研究科セミナー, 早稲田大学, 2005 年 4 月 18 日
64. 佐々木茂貴 遺伝子発現系を目指したインテリジェント人工核酸の開発, 理研シンポジウム, 第2回ケミカルバイオロジーシンポジウム「ケミカルバイオロジー研究の新展開」, 東京, 2005 年 2 月
65. 片岡一則、ナノテクノロジーの医療と DDS ―ピンポイント診断・治療のためのナノデバイス設計―、第19回「大学と科学」公開シンポジウム「人体にやさしい医療材料」、東京、2004 年 12 月 4 日

66. 片岡一則、高分子ナノミセルデバイスによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリー、第14回アンチセンスシンポジウム、横浜、2004 年 12 月 3 日
67. 片岡一則、ピンポイント遺伝子・薬物デリバリーのためのナノデバイス設計、国立身体障害者リハビリテーションセンター創立25周年記念シンポジウム、東京、2004 年 11 月 13 日
68. 片岡一則、ナノテクノロジーが拓くフロンティアメディシンーピンポイント診断・治療のためのナノデバイス設計ー、科学技術振興機構ナノテクノロジー分野別バーチャルラボ(医療に向けた化学・生物系分子を利用したバイオ素子・システムの創製)公開シンポジウム「ナノメディシンーナノテクノロジーが拓く未来医療」、東京、2004 年 11 月 10 日
69. 片岡一則、高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリー、第24回表面科学講演大会(表面科学会)研究部会セッション「ソフトナノテクノロジー」、東京、2004 年 11 月 9 日
70. 小暮健太郎、秋田英万、紙谷浩之、原島秀吉. 多機能性エンベロープ型ナノ構造体の構築と遺伝子デリバリーへの応用. ナノメディシンーナノテクノロジーが拓く未来医療、東京、2004 年 11 月
71. 片岡一則、肝臓細胞アレイの構築と機能、平成16年度第一回細胞アレイ研究会、東京、2004 年 10 月 28 日
72. 片岡一則、固形がんを標的とする高分子ナノミセル型 DDS、第63回日本癌学会総会シンポジウム S08「新たながん化学療法の開拓へ向けて」、福岡、2004 年 9 月 29 日
73. 片岡一則、高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリーーナノテクノロジーが拓くフロンティアメディシンー、科学技術振興機構さがけ研究「ナノと物性」第6回領域会議、東京、2004 年 8 月 7 日
74. 片岡一則、高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリー、CBI学会 2004 年大会、東京、2004 年 7 月 28 日
75. 片岡一則、高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリー、化学放射線治療科学研究会、東大病院入院棟 A15 階大会議室、2004 年 7 月 25 日
76. 片岡一則、高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子デリバリー、第 20 回日本 DDS 学会、東京、2004 年 7 月 15 日
77. 片岡一則、高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリーーナノテクノロジーが拓くフロンティアメディシンー、JST-SORST ジョイントシンポジウム「DNA コンジュゲートケミストリー」、東京、2004 年 5 月 25 日
78. K. Kogure. Development of a non-viral gene vector multifunctional envelope-type nano device. The 7th Pharmascience forum、札幌、2004 年 5 月
79. 佐々木茂貴、ゲノム標的化学の新しい展開、第 14 回福岡シンポジウムー有機合成で迫る生物

機能, 福岡, 2004 年 5 月.

80. 片岡一則、薬物・遺伝子キャリアとして機能する高分子ナノミセルーピンポイント DDS への挑戦ー、日本医工学治療学会第20回学術大会シンポジウム、広島、2004 年 4 月 23 日
81. 佐々木茂貴、創薬を先導する有機合成の最先端「遺伝子発現系に作用するヌクレオシドアナログの分子設計と合成」、日本薬学会第 124 会年会、大阪、2004 年 3 月
82. 片岡一則、薬物・遺伝子を運ぶインテリジェント・ナノキャリアの創製、文部科学省ナノテクノロジー総合支援プロジェクトセンター主催「第2回ナノテクノロジー総合シンポジウム」、東京ビッグサイト、2004 年 3 月 17 日
83. 片岡一則、ナノ・バイオマテリアル、第1回バイオ・ナノ研究会、東葛テクノプラザ、千葉県柏市、2004 年 2 月 24 日
84. 片岡一則、未来を切り開くナノテクノロジー(パネルディスカッション)、日本弁理士会研修所開設 25周年記念講演会「発明のシーズと利用」、東京国際フォーラム、2004 年 1 月 28 日
85. 片岡一則、高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリー、ME フォーラム 2004 「医用生体工学の新しい流れ」、東京大学山上会館大会議室、2004 年 1 月 23 日
86. 片岡一則、薬物・遺伝子デリバリーのための高分子ミセル設計、第2回 BMC-NIMS シンポジウム「健康・安心社会を支える材料と医療の融合」、つくば国際会議場エポカル中ホール、2004 年 1 月 12 日
87. 佐々木茂貴、遺伝子発現イメージングの可能性、第3回重粒子医科学センターシンポジウム「再生医療と分子イメージング」、千葉、2003 年 12 月
88. 片岡一則、バイオマテリアルの基礎・応用研究と将来展望 バイオマテリアルと DDSーナノテクノロジーが拓く DDS のフロンティア、第 25 回バイオマテリアル学会、大阪国際会議場、大阪、2003 年 12 月 17 日
89. 片岡一則、高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子デリバリーーナノテクノロジーが拓くフロンティアメディシンー、第1回広島癌先端治療セミナー、広島大学医学部広仁会館、広島、2003 年 12 月 17 日
90. 片岡一則、高分子ミセルを用いる DDS、(社)農林水産技術情報協会公開シンポジウム「食の安全とドラッグデリバリーシステム」、東京大学弥生講堂、東京、2003 年 12 月 15 日
91. 片岡一則、薬物・遺伝子キャリアとして機能する高分子ナノミセルーメディカルフロンティアに挑戦するナノ治療ー、日本薬学会関東支部学術講演会「バイオマテリアルと薬学の接点」、東京工業大学、横浜、2003 年 12 月 8 日
92. 片岡一則、高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリーーナノテクノロジーが拓くフロンティアメディシンー、日本バイオインダストリー協会バイオエンジニアリング研究会講演会

- 「Chemical Biology の潮流」, 鉄鋼会館, 東京, 2003 年 11 月 21 日
93. 片岡一則, 高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリーーナノテクノロジーが拓くフロンティアメディシンー, 日本油化学会界面科学部会秋期セミナー「化粧品、食品、医薬における界面活性物質の応用と機能化技術」, ホテル箱根アカデミー, 箱根, 2003 年 11 月 13 日
94. 片岡一則, 高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子デリバリー, 第2回ナノファイバー技術戦略研究会講演会「21 世紀を開くナノファイバーテクノロジー」, 東京工業大学百周年記念館, 東京, 2003 年 10 月 29 日
95. 片岡一則, 高分子ナノミセルによるピンポイントデリバリーーナノテクノロジーが拓くフロンティアメディシンー, 神奈川科学技術アカデミー教育講座「ナノバイオ基礎から最前線コース」, 神奈川科学技術アカデミー, 2003 年 10 月 27 日
96. 片岡一則, 高分子ナノミセルによるピンポイントドラッグデリバリー, バイオフォーラム 2003 大阪シンポジウム, インテックス大阪, 2003 年 10 月 22 日
97. 片岡一則, ドラッグデリバリーシステムを指向したライフサイエンスとナノテクノロジーの融合ーナノ治療戦略の可能性, 第 76 回日本生化学会大会シンポジウム, パシフィコ横浜, 横浜, 2003 年 10 月 18 日
98. 片岡一則, 遺伝子ベクターとして機能するナノ構造デバイスの創製, 科学技術振興機構「医療に向けた化学・生物系分子を利用したバイオ素子・システムの創製」第1回公開シンポジウム, 日本科学未来館, 東京, 2003 年 10 月 2 日
99. 佐々木茂貴, 永次 史, 谷口陽佑, Monsur Md Ali, 児玉恵一, 川后祐介, 中村綾子, DNA 配列の特異的認識および反応性分子の開発ー遺伝子の化学的変化に向けた基礎研究ー, 高分子討論会, 山口, 2003 年 9 月
100. 片岡一則, 高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリーーナノテクノロジーが拓くフロンティアメディシンー, 日本学術振興会アモルファス・ナノ材料第 147 委員会第 5 分科会研究会, 主婦会館プラザエフ, 東京, 2003 年 9 月 30 日
101. 片岡一則, ナノバイオ新産業創出に向けた精密高分子設計-DDS(薬物・遺伝子デリバリーシステム)への展開ー, 第 2 回 2003 年度ナノ高分子ワークショップ「再びナノ:これからのナノと高分子」ー合成、構造、機能からビジネスまでー, 山口大学, 2003 年 9 月 24 日
102. 片岡一則, メディカルフロンティアに向けての高分子設計, 日本技術士会講演会, 東京田中山ビル, 東京, 2003 年 9 月 18 日
103. 片岡一則, 高分子ナノミセルによる遺伝子・核酸医薬のデリバリー, 第3回遺伝子デリバリー研究会夏季セミナー, ラフォーレ南紀白浜, 和歌山, 2003 年 9 月 13 日
104. 片岡一則, 高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリーーナノテクノロジーが拓

- くフロンティアメディシンへ，第 34 回中部化学関係協会支部連合秋期大会と区別討論会「再生医工学の未来」，信州大学，上田，2003 年 9 月 9 日
105. 永次 史，遺伝子発現の人工的制御を目指した機能性分子の開発－遺伝子に対する Site-Directed Reaction を目指して－，天然物談話会世話人会，福岡，2003 年 7 月
106. 片岡一則，高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリー－ナノテクノロジーが拓くフロンティアメディシンへ，顕微鏡学会幹事会セミナー，2003 年 6 月 28 日
107. 片岡一則，フロンティア・ナノメディシンに向けた精密高分子界面の設計，日立中央研究所セミナー，2003 年 6 月 23 日
108. 片岡一則，高分子ミセル型ナノキャリアによる薬物・遺伝子デリバリー，第 19 回日本 DDS 学会シンポジウム，京都国際会議場，京都，2003 年 6 月 19 日
109. 佐々木茂貴，特定遺伝子の発現制御，第 19 回日本 DDS 学会シンポジウム：「バイオテクノロジー技術と DDS」，京都，2003 年 6 月
110. 紙谷浩之，DNA の改変による外来遺伝子発現の向上．核内動態制御を指向して 第 21 回生物薬剤学研究会、京都、2003 年 6 月
111. 片岡一則，高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリー－ナノテクノロジーが拓くフロンティアメディシンへ，神奈川大学講演会，神奈川大学，横浜，2003 年 6 月 17 日
112. 片岡一則，高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリー－ナノテクノロジーが拓くフロンティアメディシンへ－シンケア研究所セミナー，2003 年 6 月 12 日
113. 片岡一則，高分子ナノミセルによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリー－ナノテクノロジーが拓くフロンティアメディシンへ，東京大学眼科茶話会，東京大学眼科（東京），2003 年 6 月 5 日
114. 片岡一則，ナノバイオ新産業創出に向けた DDS（薬物・遺伝子デリバリーシステム）の研究開発動向，財務省主計局次長勉強会，財務省（東京），2003 年 5 月 29 日
115. 佐々木茂貴，ゲノム標的的化学－遺伝子発現制御への化学的アプローチ，神戸学院大学ハイテクリサーチセンター第 7 回発表会，神戸，2003 年 6 月
116. 原島秀吉，細胞内動態制御に基づく人工遺伝子ベクターの開発，創剤フォーラム：遺伝子デリバリーの新展開、東京、2003 年 6 月
117. 片岡一則，遺伝子・薬物キャリアとして機能する超分子ナノデバイスの創製，第 3 回遺伝子・デリバリー研究会，KKR ホテル東京竹橋会館，東京，2003 年 5 月 9 日
118. 佐々木茂貴，2 本鎖 DNA の特異的認識・反応分子の設計，薬学における生命志向型化学，日本薬学会第 123 回年会ミニシンポジウム，長崎，2003 年 3 月
119. 永次 史，佐々木茂貴，特異的 3 本鎖形成クロスリンク剤のデザインと選択的変異誘起の評価，日本薬学会第 123 回年会ミニシンポジウム，長崎，2003 年 3 月

120. 片岡一則, 高分子ナノテクノロジーに基づく薬物・遺伝子デリバリー, 公開シンポジウム「バイオイメージングとナノテクノロジー」, 東京フォーラム, 2003 年 2 月 20 日
121. 片岡一則, 遺伝子・薬物キャリアとして機能する超分子ナノデバイスの創製 ―メディカル・フロンティアに挑戦するナノ治療―, 北海道大学21世紀 COE シンポジウム, 北海道大学薬学研究科, 2003 年 2 月 19 日
122. 片岡一則, 高分子ミセルによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリー ―ナノテクノロジーが拓くフロンティアメディシン―, 第1回ナノテクノロジー総合シンポジウム(JAPAN NANO 2003) (文部科学省ナノテクノロジー総合支援プロジェクト), 東京ファッショントウン, 2003 年 2 月 3 日
123. 片岡一則, ドラッグデリバリーとナノテクノロジー, 第26回未来医学研究会, 東京女子医科大学, 2003 年 2 月 1 日
124. 片岡一則, 薬物・遺伝子デリバリーのための高分子ナノミセル設計, 富士裾野21世紀フォーラム, 富士教育研修所(裾野市), 2003 年 1 月 24 日
125. 片岡一則, 超機能化高分子ナノミセルによるピンポイント治療への挑戦, 東京大学「再生医学と組織工学の連携強化のためのシンポジウム」, 東京大学医学部附属病院, 2003 年 1 月 17 日
126. 紙谷浩之. 新たな発想に基づいた非ウィルスベクター用遺伝子治療 DNA の開発. 第 5 回生命化学研究会シンポジウム、京都、2003 年 1 月
127. 紙谷浩之. 細胞内デリバリーのための分子シンクロナイゼーション, 外来 DNA の改変による遺伝子発現効率の向上. 文部科学省科研費特定領域研究(A)「分子シンクロ材料」ミニシンポジウム、豊中、2002 年 12 月
128. 佐々木茂貴, DNA 錯体内での分子シンクロナイゼーションの実現:選択的認識と反応, 「新しい材料システム構築のための分子シンクロナイゼーション」ミニシンポジウム, 豊中, 2002 年 12 月
129. 佐々木茂貴, 人工分子による DNA 配列の特異的認識と反応, 大阪薬科大学ハイテクリサーチセンター第 1 回公開シンポジウム, 大阪, 2002 年 12 月
130. 片岡一則, ナノバイオ基礎から最前線 ―薬物・遺伝子のピンポイントデリバリーシステムを目指して―, 平成14年度KASTフォーラム3「ナノバイオ基礎から最前線」, 神奈川科学技術アカデミー, 2002 年 11 月 29 日
131. 片岡一則, 超機能化高分子ナノミセルによるピンポイント治療への挑戦, 第 16 回エム・イー学会秋季大会「分子・細胞医療に役立つ ME 技術の展望」, アクロス福岡, 2002 年 11 月 15 日
132. 片岡一則, 薬物・遺伝子デリバリーのための高分子ナノミセル設計, 東海化学工業会セミナー「生物に学び、生物を超える材料づくり」, 名古屋大学, 2002 年 11 月 5 日
133. 片岡一則, 遺伝子ベクターとして機能するナノ構造デバイスの創製, ナノ・インテリジェント材料／システム国際シンポジウム, タイム24ビル(東京), 2002 年 10 月 30 日

134. 片岡一則, 高分子のドラッグデリバリー機能:薬を運ぶ高分子ナノミセル, 日本学術振興会「材料の微細組織と機能性」第133委員会第175研究会, 東京大学山上会館, 2002年10月25日
135. 片岡一則, 高分子ミセル型ナノ微粒子製剤:その特性と機能, 製剤機械技術研究会第12回大会, 江戸川区総合区民ホール, 2002年10月7日
136. 片岡一則, メディカルフロンティアへ向けてのナノマテリアル設計 ―薬物・遺伝子のピンポイント・デリバリー・システムを目指して―, ナノテク・材料フェア2002テクニカルセミナー, 東京ビッグサイト, 2002年9月25日
137. 片岡一則, 製剤フロンティアへ向けての高分子ナノミセル設計, 第4回製剤研究フォーラム「ナノサイエンス・ナノテクノロジーによる次世代薬物療法を目指して」, 千里ライフサイエンスセンター(大阪), 2002年9月13日
138. 紙谷浩之、原島秀吉. トポロジー・塩基修飾を考慮した新規遺伝子治療用 DNA の開発 ―転写効率の決定因子は発現効率の決定因子である―. 第18回日本DDS学会, 札幌, 2002年6月.
139. 片岡一則, メディカルフロンティアへ向けての高分子ナノアッセンブリー設計 ―ドラッグ・遺伝子デリバリーへの展開―, 日本化学会生体機能関連化学部会若手の会サマーセミナー2002, おたる自然の村、北海道, 2002年6月28日
140. 片岡一則, 薬物・遺伝子デリバリーのためのナノ会合体デザイン ―人工ウイルスを目指して―, 第16回バイオハイブリッド研究会, 桐蔭横浜大学, 2002年5月29日
141. 片岡一則, ナノテクフロンティアとしての DDS:ケミカル・ナノマシンへの挑戦, 新適塾「21世紀の薬箱」第47回会合「次世代遺伝子治療を目指したベクター開発」, 千里ライフサイエンスセンター(大阪), 2002年5月27日

国際会議

1. S. Sasaki, Development of Intelligent Oligonucleotides for Specific Regulation of Gene Expression, 4th International Symposium 21st Century COE Programs in the University of Tokyo, Tokyo, 2006年11月.
2. Y. Nagasaki. Design of Bionanoparticles, Japan-India Science and Technology Initiative Meeting, 10月16-17, Mita International Conference Center, Tokyo, 2006年10月17日
3. K. Kataoka, Smart polymeric micelles as nanocarriers for gene and drug delivery. International Symposium on Advanced Polymers for Emerging Technologies(IUPAC), Bexco, Busan, Korea, 2006年10月13日
4. K. Kataoka, Smart supra-macromolecular assemblies as nanocarriers for gene and drug delivery. 4th International Nanomedicine and Drug Delivery Symposium, Embassy Suites Hotel

- Downtown/Old Market, Omaha, Nebraska, USA, 2006 年 10 月 8 日
5. N. Nishiyama, K. Kataoka, Design of polymeric micellar nanocarriers for drug and gene delivery. 9th International Conference “Gene and Drug Therapy in Molecular Medicine” 2006, Capsis Hotel, Crete, Hellas 2006 年 9 月 3 日
 6. H. Harashima. Quantitative analysis of intracellular trafficking of viral and non-viral gene delivery system. 7th Japan-France DDS Symposium, Kyoto , 2006 年 9 月
 7. S. Sasaki, Design and Application of Hybridization-Triggered Reactions within Duplex DNA, The 9th Sanken International Symposium on Nanoscience and Nanotechnology, Osaka, 2006 年 9 月
 8. S. Sasaki, Enhanced in cell antisense effects of inducible-alkylating oligonucleotides encapsulated in PIC micelles, 7th France-Japan DDS Symposium, Recent Trends in Gene and Drug Delivery, Biwako Hotel, Otsu (Shiga), 2006 年 9 月
 9. N. Nishiyama, K. Kataoka, Development of drug and gene nanocarriers based on block copolymer assemblies. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering (WC2006), COEX Convention Center in Seoul, Korea, 2006 年 8 月 28 日
 10. H. Harashima. Multifunctional Envelope type Nano Device as a New Gene Delivery System and Its Application to Gene Therapy. The First FIP-APSTJ Joint Workshop on Gene Delivery, Sapporo, 2006 年 7 月
 11. F. Nagatsugi, DNA Hybridization-Promoted Reactions for Artificial Regulation of Gene Expression, Sendai Post Symposium of ICOB-5&ISCNP-25 IUPAC International Conference of Biodiversity and Natural Products, Sendai, 2006 年 7 月
 12. N. Nishiyama, K. Kataoka, Development of smart nanocarriers for drug and gene delivery. Symposium on Nanobiotechnology and Tissue Engineering in memory of Professor C.J. Lee, the pioneer of Biomedical Engineering in Taiwan (in conjunction with the 11th Annual Meeting of the Biochemical Engineering Society of Taiwan), Tsing Hua University, Taiwan, 2006 年 6 月 24 日
 13. Y. Yamasaki, DNA condensation mechanism revealed under fluorescence video-microscopy. Particles 2006, The Orlando Wyndham Resort Hotel, Orlando, USA, 2006 年 5 月 14 日
 14. S. Sasaki, Genome-Targeting Chemistry for Artificial Regulation of Gene Expression, Mini-Symposium on Nucleic Acid Chemistry, POSTEC, Korea, 2006 年 2 月
 15. H. Harashima. Issues related to Gene therapy and recombinant DNA technologies. AAPS/FIP/APSTJ/FPTI and IPA Conference: Global Perspectives of Biotechnology, India, 2006 年 1 月

16. H. Harashima. Multifunctional envelope type nano device for non-viral gene delivery: Concept and application of Programmed Packaging. Japan-US DDS Symposium, Maui (USA), 2005 年 12 月
17. H. Harashima. Multifunctional envelope type nano device for non-viral gene delivery: Concept and application of Programmed Packaging. The Indo-Japanese Conference on Advances in Pharmaceutical Research and Technology, Mumbai (India), 2005年11月
18. K. Kataoka, NANO MATERIAL AND ITS MEDICAL USE: SMART POLYMERIC MICELLES AS NANOCARRIERS FOR GENE AND DRUG DELIVERY (Plenary Lecture), Nonobeam 2005, Kyoto, Japan, 2005 年 10 月 19 日
19. K. Kataoka, Smart Polymeric Micelles as Nanocarriers for Gene and Drug Delivery, UT-TUM Bilateral Symposium on Nanosciences, Institute of Industrial Science University of Tokyo, 2005 年 10 月 5 日
20. K. Kataoka, Block Copolymer Micelles as Nanocarriers for Gene and Drug Delivery –Challenge to Intracellular Nanomedicine–, The Symposium honoring Prof. Joseph R. Robinson “Nano-scale Delivery of Drugs, Genes, and Cells –The Changing Face of Biomaterials”, Madison, WI, USA, 2005 年 10 月
21. K. Kataoka, Nanomedicine: A Global Perspective –Challenge to Cellular nanotherapy–, Third International Nanomedicine and Drug Delivery Symposium, Baltimore, Maryland, USA, 2005 年 9 月 27 日
22. K. Kataoka, Smart Polymeric Micelles as Nanocarriers for Gene, Oligonucleotides and siRNA Delivery (Plenary Lecture), 4th International Symposium on Nucleic Acid Chemistry, University of Kyushu, Kyushu, Japan, 2005 年 9 月 20 日
23. H. Harashima, K. Kogure, H. Akita, H. Kamiya.. Current issue in gene delivery .The 65th FIP Congress, Cairo (Egypt), 2005年9月
24. S. Sasaki, F. Nagatsugi, Md. M. Ali, S. Mori, S. Nakayama, Molecular Design for DNA Hybridization-Promoted Reactions with High Efficiency and Selectivity, Spindleruv Mlyn (Czech Republic), 2005 年 9 月
25. Y. Nagasaki, PEG-Engineering Surface Having both Non-Fouling and High-Sensing Characters, 30th ACS National Meeting, Washington DC, 2005 年 8 月 28 日
26. K. Kataoka, Smart Polymeric Micelles as Nanocarriers for Gene and Drug Delivery, 11th Asian Chemical Congress, University of Korea, 2005 年 8 月 24 日
27. K. Kataoka, Smart Polymeric Micelles as Nanocarriers for Gene and Drug Delivery, The 8th

- SPSJ International Polymer Conference (IPC 2005), Fukuoka Convention Center, Japan, 2005 年 7 月 29 日
28. H. Kamiya, K. Kogure, H. Akita, H. Harashima. Control of intracellular and intranuclear dispositions of exogenous DNA. International Symposium on Soft-Nanotechnology 2005, Sapporo, 2005年6月
 29. K. Kataoka, Smart Polymeric Micelles as Nanocarriers for Gene and Drug Delivery, (Euro Conference on Biomaterials, Biosensors & Analytical Techniques(ESF Research Conferences), Sant Feliu de Guixols, Spain, 2005 年 6 月 23 日
 30. K. Kataoka, Polymeric Micelles as Nanocarriers for Gene and Drug Delivery -Challenge to Intracellular Nano-medicine-, 5th Retrometabolism Based Drug Design and Targeting Conference, Hakone, Japan, 2005 年 5 月 9 日
 31. H. Harashima. Mechanism of gene delivery by cationic lipids. The 10th Liposome Research Days Conference, North Carolina (USA), 2005 年 5 月
 32. K. Kataoka, Clemson Award for Basic Research Presentation: Smart Polymeric Micelles as Nanocarrier for Gene and Drug Delivery, Society for Biomaterials 30th Annual Meeting & Exposition, Memphis, TN, USA, 2005 年 4 月 30 日
 33. Y. Nagasaki, Engineered Biosurface for High Performance DNA Sensing”, 3th International Forum on Post-genome Technologies (IPFT’3), Guillin (China), 2005 年 4 月 24 日
 34. Kazunori Kataoka, Smart polymeric micelles as nanocarriers for gene and drug delivery -challenge to intracellular nano-medicine-, 3rd Sweden/Japan Nanobiotechnology Workshop, Lund, Sweden, 2005 年 3 月 1 日
 35. Kazunori Kataoka, Smart polymeric micelles as nanocarriers for gene and siRNA delivery -challenge to intracellular nano-medicine-, 12th International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery Systems in Honor of Professor Jan Feijen, Salt Lake City, Utah, USA, 2005 年 2 月 21 日
 36. Kazunori Kataoka, Smart polymeric micelles as nanocarriers for gene and drug delivery -challenge to intracellular nano-medicine-, International Symposium on Biomedical Systems Innovation, Tokyo, 2004 年 12 月 9 日
 37. Kazunori Kataoka, Smart polymeric micelles as nanocarriers for gene and drug delivery -challenge to intracellular nano-medicine-, 4th Asian International Symposium on Biomaterials (AISB4) and 2nd International Symposium on Fusion of Nano- and Bio-Technologies (FNB2004), Tsukuba, 2004 年 11 月 18 日

38. Kazunori Kataoka, Smart nanomaterials and applications ~block copolymer micelles as nanocarriers for gene and drug delivery~, 2004 Textile International Forum and Exhibition, Taipei, Taiwan, 2004 年 10 月 22 日
39. Kazunori Kataoka, Smart polymeric micelles as nanocarriers for tumor-targeted drug delivery, 9th World Congress on Advances in Oncology and 7th International Symposium on Molecular Medicine, Crete, Greece, 2004 年 10 月 15 日
40. Y. Nagasaki, Heterobifunctional PEG Tethered Chains Surface -Preparation, Physicochemical and Biochemical Properties, 041112 AVS, Anaheim (USA), 2004 年 11 月 15 日
41. S. Sasaki, Drug Design for Genome Targeting, The medicinal chemistry symposium of the Convention of the Pharmaceutical Society of Korea (CPSK), Seoul, 2004 年 10 月
42. Kazunori Kataoka, Smart polymeric micelles as nanocarriers for gene and drug delivery, Taiwan-Japan Advanced Biomaterials Symposium, Taipei, Taiwan, 2004 年 10 月 4 日
43. Kazunori Kataoka, Smart polymeric micelles as nanocarriers for gene and drug delivery, BioJapan 2004 Symposium, Tokyo, 2004 年 9 月 30 日
44. Kazunori Kataoka, Smart polymeric micelles as nanocarriers for gene and drug delivery, France-Japan 6th Drug Delivery Symposium, Biarritz, France, 2004 年 9 月 22 日
45. Kazunori Kataoka, Supramolecular assemblies for intracellular drug delivery: polymer micelles that are responsive to intracellular chemical signals, Xiangshan Science Conference on Functional Supramolecular Systems: Micro- and nano-structures as tools for materials science and biotechnology, Changchun, China, 2004 年 9 月 18 日
46. Kazunori Kataoka, Polyion complex micelles encapsulating light harvesting ionic dendrimer porphyrins for photodynamic therapy, Gordon Research Conference Drug Carriers in Medicine & Biology, Big Sky Resort, Big Sky, MT, USA, 2004 年 9 月 6 日
47. H. Harashima, K. Kogure, I. A. Khalil, R. Itoh, H. Hama, H. Akita and S. Futaki. Development of a multifunctional envelope type nano device for non-viral gene. 6th France-Japan DDS Conference, Biarritz (France), 2004 年 9 月
48. Kazunori Kataoka, Smart polymeric micelles as nanocarriers for gene and drug delivery, The 2004 Canada-Japan Nanopharmaceutical Symposium (in conjunction with ICMENS 2004), Banff, Alberta, Canada, 2004 年 8 月 25 日
49. Kazunori Kataoka, Multi-functional block copolymer micelles as nanocarriers for gene and drug delivery, Seminar at Max-Planck-Institute of Colloids and Interfaces, Potsdam, Germany, 2004 年 7 月 9 日

50. K. Kogure, I. A. Khalil, S. Futaki and H. Harashima. Envelope type, multifunctional nano device for gene delivery. 2nd World Congress of the Board of Pharmaceutical Sciences of FIP, Kyoto, 2004 年 6 月
51. Kazunori Kataoka, Micellar carriers for targeted drug delivery, Short Course at GPEN (Globalization of Pharmaceutics Education Network) 2004, Kyoto, 2004 年 6 月 12 日
52. Kazunori Kataoka, Nanotechnology-based drug and gene targeting, Young Scientist Workshop, 31st Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, Honolulu, 2004 年 6 月 12 日
53. Kazunori Kataoka, Development of intelligent nanocarriers for gene and drug delivery ~ challenges to pin-point DDS ~, 7th Pharma Science Forum: Innovative DDS from the Fusion of Nanotechnology and Biotechnology, Sapporo, 2004 年 5 月 8 日
54. H. Harashima, K. Kogure, Ikramy A. Khalil, S. Futaki. Envelope typed non-viral gene delivery system using octaarginine as a multi-functional sorting device. The 9th Liposome Research Days Conference, Hsinchu (Taiwan), 2004 年 5 月
55. S. Sasaki, Y. Taniguchi, R. Takahashi, Y. Senko, K. Kodama, M. Maeda, Design and Evaluation of the Novel Nucleoside Mimics for the Formation of Stable Triplexes Including a TA or a CG Interrupting Sites, International Congress on Bionano Interface, Tokyo, 2004 年 5 月
56. S. Sasaki, Design of novel DNA-targeting compounds, 第 17 回日仏医薬精密化学会議, Sendai, 2004 年 4 月
57. S. Sasaki, Drug Design for DNA-Targeting, The 10th Japan-Korea Joint Symposium on Drug Design and Development, Tokushima, 2004 年 4 月
58. Kazunori Kataoka, Smart polymeric micelles as nanocarriers for gene and drug delivery, 8th European Symposium on Controlled Drug Delivery, Noordwijk aan Zee, The Netherlands, 2004 年 4 月 8 日
59. K. Kataoka, Smart polymeric micelles as nanocarriers for gene and drug delivery, International Symposium on Nano-Biotechnology & 6th International Conference on Protein Phosphatases, Okayama University 50th Anniversary Hall, 2004 年 2 月 19 日
60. F. Nagatsugi, Design of Reactive Oligonucleotides with Site-Specificity and their Application to Inhibition of Gene Expression and Targeted Mutagenesis, First Asian Symposium for Pharmaceutical Science, Fukuoka, 2004 年 1 月.
61. S. Sasaki, Molecular Design for Gene-Targeting Strategy, Post-International Symposium on Biomolecular Chemistry, Fukuoka, 2003 年 12 月

62. K. Kataoka, Design of bio-nanointerface for biological application, International Conference on Materials for Advanced Technologies (ICMAT 2003), Suntec Singapore International Convention and Exhibition Centre, Singapore, 2003 年 12 月 12 日
63. K. Kataoka, Smart polymeric micelles as nano-carriers for gene and drug delivery, Seminar at Institute of Bioengineering and Nanotechnology (IBN), Singapore, 2003 年 12 月 11 日
64. K. Kataoka, Nano-micellar assembly of multi-functional block copolymer as carrier for gene and drug delivery, 2003 MRS Fall Meeting, Sheraton Boston Hotel, Boston, USA, 2003 年 12 月 2 日
65. N. Nishiyama, K. Kataoka, Nano-micellar assembly of multi-functional block copolymer as carrier for gene and drug delivery, American Institute of Chemical Engineering 2003 Annual meeting, San Francisco Hilton, San Francisco, USA, 2003 年 11 月 20 日
66. K. Kataoka, Intelligent polymeric micelles as nanocarriers for gene and drug delivery, Sweden-Japan Workshop on Bionanotechnology, Kyoto Kokusai Hotel, Kyoto, 2003 年 11 月 10 日
67. K. Kataoka, Nano-micellar assembly of multi-functional block copolymer as carrier for gene and drug delivery, 2nd Japan-Swiss Workshop on Biomaterials, International Congress Center, Epochal Tsukuba, Tsukuba, 2003 年 11 月 6 日
68. Y. Nagasaki, New Molecular recognition using PEG-nanoparticles, Japan-Switzerland Symposium on Biomaterials, Tsukuba, Japan, 2003 年 11 月 06 日
69. K. Kataoka, Smart polymeric micelles as nanocarriers for gene and drug delivery, US-Japan symposium on nanotechnology in advanced therapy and diagnosis, Yokohama Prince Hotel, Yokohama, 2003 年 10 月 9 日
70. K. Kataoka, Nano-micellar assembly of multi-functional block copolymers as carrier for gene and drug delivery, COE 21 International symposium on Human-friendly materials based on chemistry, The University of Tokyo, Tokyo, 2003 年 8 月 27 日
71. K. Kataoka, Smart polymeric micelles for gene and drug delivery, Distinguished Seminar, Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Chemistry, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA, 2003 年 8 月 20 日
72. K. Kataoka, Smart polymeric micelles for gene and drug delivery, 2nd International symposium on molecular synchronization for design of new material system, Tokyo Institute of Technology, Yokohama, 2003 年 7 月 18 日
73. Y. Nagasaki, Functional PEG Tethered Chain Surface for High Performance Biosensor Chip,

- International Symposium on Bionanointerface, Tokyo, 2003 年 05 月 23 日
74. K. Kataoka, Nano-micellar assembly of multi- functional block copolymers as carrier for gene and drug delivery, Retrometabolism Based Drug Design and Targeting Conference, Palm Coast, USA, 2003 年 5 月 14 日
75. H. Harashima . Controlled Intracellular Trafficking of Transferrin Receptor-mediated Endocytosis with GALA-cholesterol. 4th Retrometabolism Based Drug Design and Targeting Conference. Florida (USA), 2003 年 5 月
76. K. Kataoka, Nano-assembly of multi-functional block copolymers as vehicles for gene and drug delivery, International Symposium on Fusion of Nano- and Bio-Technology (FNB 2003), Tsukuba Interanational Congress Center (EPOCHAL), Tsukuba, Japan, 2003 年 3 月 10 日
77. K. Kataoka, Poly-ion complex micelles encapsulating light-harvesting ionic dendrimer porphyrins for photo-dynamic therapy, CRS Winter Symposium & 11th International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery Systems, Grand America Hotel, Slat Lake City, Utah, USA, 2003 年 3 月 3 日
78. K. Kataoka, Nano-structured polymeric micelles for gene and drug targeting, nano tech 2003 + Future, Makuhari Messe, Chiba, Japan, 2003 年 2 月 28 日
79. K. Kataoka, Tumor-targeted drug delivery by block copolymer micelles, NCI-JSPS Conference on "Tumor-specific Delivery by Non-viral Systems: Approaching a Reality", Maui, Hawaii, USA, 2003 年 2 月 13 日
80. H. Harashima. Selective Antitumor Delivery Via Controlled Intracellular Trafficking of Transferrin Receptor-mediated Endocytosis with GALA-cholesterol. 日本学術振興会日米がん研究協力事業セミナー:がん特異的送達:実現化に向けて(Tumor-specific Delivery: Approaching a reality), Hawaii (USA), 2003 年 2 月
81. K. Kataoka, Tumor-targeted drug delivery by block copolymer micelles, Mini-Symposium "Nanomedicine and Drug Delivery", University of Nebraska Medcal Center, USA, 2003 年 1 月 6 日
82. 永次 史, DEVELOPMENT OF REACTIVE OLIGONUCLEOTIDES WITH SEQUENCE AND BASE SELECTIVITY AND ITS APPLICATION TO TARGETED MUTAGENESIS IN MAMMALIAN CELLS, 第 14 回若手研究者のための有機合成日韓合同セミナー, Iizuka (Japan), 2002 年 11 月
83. K. Kataoka, Tumor-targeted drug delivery by block copolymer micelles, 44th Annual Meeting of the American Association of Physicists in Medicine, Toronto, Canada, 2002 年 11 月 11 日

84. Y. Nagasaki, Polymer, Gold and Semiconductor Nanoparticles Possessing Reactive PEG Tethered Chains Surface, 4th KAIST-TIT Joint Symposium on Macromolecular Science and Technology, Daejeon (Korea), 2002 年 09 月 10 日
85. K. Kataoka, Core-shell type supramolecular assembly of charged block copolymers: Design, characterization and biological significance in the field of drug delivery, 11th International Pharmaceutical Technology Symposium, Istanbul, Turkey, 2002 年 9 月 10 日
86. S. Sasaki, F. Nagatsugi, T. Kawasaki, N. Tokuda, M. Maeda, Sequence Specific Delivery of Efficient and Selective Cross-Linking Agent with Inducible Reactivity through Activation Synchronous to DNA Hybridization, The 5th France-Japan DDS Symposium, Sapporo, 2002 年 7 月 30 日
87. H. Kamiya and H. Harashima. Improvement of Transgene Transcription: Effects of Structure and Methylation of Exogenous DNA. The 5th France-Japan DDS Symposium, Sapporo, 2002 年 7 月 30 日
88. K. Kataoka, Nano-assembly of block copolymers for gene and drug delivery, 5th France-Japan DDS Symposium, Hokkaido University, Sapporo, Japan, 2002 年 7 月 30 日
89. K. Kataoka, Virus-inspired design of polymeric micelles for drug delivery, 29th Annual Meeting of the Controlled Release Society, Seoul, Korea, 2002 年 7 月 24 日
90. K. Kataoka, Functionalized PEG-poly(Lactide) block copolymers for biomedical and pharmaceutical application, 7th World Conference on Biodegradable Polymers and Plastics, Pisa, Italy, 2002 年 6 月 6 日
91. K. Kataoka, N. Nishiyama, H. R. Stapert, G.-D. Zhang, D.-L. Jiang, T. Aida, Polyion complex micelles encapsulating light-harvesting ionic dendrimer porphyrins for photo-dynamic therapy, 3rd Asian International Symposium on Polymeric Biomaterials Science, Chien Tan Overseas Youth Activity Center, Taipei, ROC, 2002 年 4 月 14 日
92. K. Kataoka, Development of a non-viral gene vector based on the self-assembly of charged block copolymers, Symposium on "Carrier-based Drug Delivery" (223rd Spring National Meeting of American Chemical Society), Orlando, Florida, USA, 2002 年 4 月 9 日
93. H. Harashima. Artificial virus with optimized intracellular trafficking. 日韓交流薬剤学シンポジウム、Seoul (Korea), 2002 年 4 月
94. H. Harashima. Intracellular controlled trafficking after endocytosis with pH-sensitive liposomes and GALA-derivatives. The 3rd Asian Biomaterials and DDS Symposium, Taiwan, 2002 年 4 月

95. K. Kataoka, Core-shell nano-assembly of block copolymers for gene and drug delivery, Particles 2002, Orlando, Florida, USA, 2002 年 2 月 21 日

②口頭発表 (国内会議 236件、国際会議 70件)

国内会議

1. 河野杏子, 鬼塚和光, 渡邊恭一, 井本修平, 佐々木茂貴, Mg^{2+} 錯体形成により二本鎖 DNA 上に集積する新規リガンドの設計と合成, 第 23 回日本薬学会九州支部会, 熊本, 2006 年 12 月
2. 鬼塚和光, 佐々木茂貴, RNA の人工的修飾を目指した官能基転移能をもつヌクレオシドの開発, 第 23 回日本薬学会九州支部会, 熊本, 2006 年 12 月
3. 青木絵里子, 谷口陽祐, 東郷美枝子, 佐々木茂貴, 人工核酸 WNA の芳香環部位修飾による 3 本鎖形成への効果, 第 23 回日本薬学会九州支部会, 熊本, 2006 年 12 月
4. 中原隆介, 井上香織, 永次史, 佐々木茂貴, 酵素-人工核酸コンジュゲートの合成と二本鎖形成による酵素活性のスイッチングの検討, 第 23 回日本薬学会九州支部大会, 熊本, 2006 年 12 月
5. 狩野光伸, 岩田要, Youn-soo Bae, 森下保幸, 岡雅子, 古室暁義, 西山伸宏, 片岡一則, 宮園浩平, TGF- β シグナル阻害剤併用は標的指向性 DDS ナノ粒子による膵臓腺癌治療効果を著明に改善する, 第 65 回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜, 2006 年 9 月 30 日
6. 岩田要, 狩野光伸, Youn-soo Bae, 西山伸宏, 古室暁義, 森下保幸, 岡雅子, 八代正和, 平川弘聖, 片岡一則, 宮園浩平, 胃癌における TGF- β 阻害剤と標的指向性 DDS ナノ粒子の併用効果, 第 65 回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜, 2006 年 9 月 30 日
7. 西山伸宏, 片岡一則, 高分子ミセルを利用した癌治療の新しい展開, 第 65 回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜, 神奈川, 2006 年 9 月 29 日
8. 中西政崇, 張祐銅, 大庭誠, 山崎裕一, 片岡一則, Poly(β -benzyl-L-aspartate)側鎖の定量的アミノリシス反応機構の解析, 第 55 回高分子討論会, 富山大学五福キャンパス, 2006 年 9 月 22 日
9. 本多正樹, 竹岡敬和, 関隆広, 片岡一則, インバースオパール構造内に取り込まれたグルコース感応ゲルによる光学的応答性評価, 第 55 回高分子討論会, 富山大学五福キャンパス, 2006 年 9 月 22 日
10. 大石基, 西山伸宏, 位高啓史, 石井篤史, 高木基樹, 嶋本顕, 古市泰宏, 片岡一則, 長崎幸夫, ウイルスの機能を模倣した高分子ナノ組織体による核酸医薬のデリバリー, 第 55 回高分子討論会, 富山, 2006 年 9 月 22 日

11. 星野祐樹、木村竜一郎、千葉丈、長崎幸夫. His6 プロテイン A/PEG 固定化表面の構築と評価、第 55 回高分子討論会、富山、2006 年 9 月 22 日
12. 平瀬匠、長崎幸夫第. 高感度イムノセンシングを目指した抗体フラグメント/PEG ブラシ共固定表面の構築と評価、55 回高分子討論会、富山、2006 年 9 月 22 日
13. 長崎幸夫. コアーシェル型ナノゲルの合成と機能、第 55 回高分子討論会、富山、2006 年 9 月 21 日
14. 原暁非、石井志朗、石川博子、飯島道弘、大石基、長崎幸夫表面機能化により安定したナノ酵素の設計、第 55 回高分子討論会、富山、2006 年 9 月 21 日
15. 小出彩、岸村顕広、長田健介、山崎裕一、片岡一則、生体高分子を内包した半透過性超分子中空構造体 PICsome の創製、第 55 回高分子討論会、富山大学五福キャンパス、2006 年 9 月 21 日
16. 大石基、西山伸宏、位高啓史、石井篤史、高木基樹、嶋本顕、古市泰宏、片岡一則、長崎幸夫、ウイルスの機能を模倣した高分子ナノ組織体による核酸医薬のデリバリー、第 55 回高分子討論会、富山大学五福キャンパス、2006 年 9 月 21 日
17. Joon-Sik Park、片岡一則、ポリ(2-オキサゾリン)の下限臨界共溶温度と組成、分子量、末端基との相関、第 55 回高分子討論会、富山大学五福キャンパス、2006 年 9 月 20 日
18. 宮田完二郎、福島重人、西山伸宏、山崎裕一、片岡一則、2 種類のカチオンユニットから構成される高分子ミセル型遺伝子キャリアの構築と機能評価ーカチオンユニット配列の効果、第 55 回高分子討論会、富山大学五福キャンパス、2006 年 9 月 20 日
19. 松浦哲也、Cabral Horacio、西山伸宏、片岡一則、分岐型ポリエチレングリコールーポリグルタミン酸ブロック共重合体を用いた制癌剤 DACHPt 内包高分子ミセルの調整及び評価、第 55 回高分子討論会、富山大学五福キャンパス、2006 年 9 月 20 日
20. 宮田完二郎、大庭誠、福島重人、西山伸宏、山崎裕一、片岡一則、アミノリシスにより合成されたポリカチオンから成る高分子ミセル型遺伝子キャリアの調製と機能評価、第 16 回バイオ・高分子シンポジウム、上智大学中央図書館棟 911 会議室、2006 年 8 月 2 日
21. 長田健介、塩谷知範、土井元良、山崎裕一、片岡一則、PEG-PLL ブロック共重合体が誘起するプラスミド DNA の規則的フラグメンテーションからみる DNA の凝縮度と遺伝子発現、第 16 回バイオ・高分子シンポジウム、上智大学中央図書館棟 911 会議室、2006 年 8 月 1 日
22. 熊谷康顕、太田雅望、Younsoo Bae、山崎裕一、片岡一則、今井 豊、金子英司、下門顕太郎、関野正樹、上野照剛、マグネタイト微粒子内包型高分子ミセルの MRI 用造影剤としての評価、第 35 回医用高分子シンポジウム、上智大学中央図書館棟 911 会議室、2006 年 8 月 1 日
23. Younsoo Bae、環境応答性高分子ミセル薬物キャリアと TGF- β シグナル阻害剤の併用による効

- 果的な難治性固形癌の治療、第 22 回日本 Drug Delivery System (DDS)学会、東京国際交流会館、2006 年 7 月 8 日
24. 大庭誠、西山伸宏、福島重人、金山直樹、宮田哲郎、高戸毅、小山博之、片岡一則、環状 RGD ペプチドを利用した能動的ターゲティングが可能な遺伝子デリバリーシステムの開発、第 22 回日本 Drug Delivery System (DDS)学会、東京国際交流会館、東京、2006 年 7 月 8 日
25. 赤木大輔、大庭誠、小山博之、西山伸宏、宮田哲郎、名川弘一、片岡一則、高分子ミセル型遺伝子ベクターを用いたウサギ頸動脈内膜肥厚モデルにおける遺伝子治療の検討、第 22 回日本 Drug Delivery System (DDS)学会、東京国際交流会館、東京、2006 年 7 月 8 日
26. 西山伸宏、片岡一則、光に応答して機能発現する DDS の開発、第 22 回日本 Drug Delivery System (DDS)学会、東京国際交流会館、東京、2006 年 7 月 7 日
27. 紙谷浩之、福永賢輝、大山隆、原島秀吉、ヒストン高親和性配列のプラスミド DNA への導入効果、第 22 回日本 DDS、東京、2006 年 7 月 7 日
28. 落合浩史、原島秀吉、紙谷浩之、外来遺伝子の核内動態: Gene Silencing 要因の解析、第 22 回日本 DDS 学会、東京、2006 年 7 月 7 日
29. 長崎幸夫、白金ナノ粒子含有コアシェル型 pH 応答ナノゲルの設計と機能、第 22 回日本 DDS 学会、東京、2006 年 7 月 7 日
30. カリル イクラミ、山口雅也、小暮健太郎、秋田英万、原島秀吉 Successful Lipid Screening for Efficient Endosomal Escape 第 22 回日本 DDS 学会、東京、2006 年 7 月 7 日
31. 工藤亜沙子、秋田英万、箕浦ありさ、山口雅也、増田智也、Khalil Ikramy、小暮健太郎、原島秀吉 非分裂細胞の核膜突破のための新戦略 第 22 回日本 DDS 学会、東京、2006 年 7 月 7 日
32. ディッキームダキュル、秋田英万、原島秀吉 Screening of new ligand targeting for the adipose tissue by in vivo phage display technique 第 22 回日本 DDS 学会、東京、2006 年 7 月 7 日
33. 秋田英万、浜進、水口裕之、原島秀吉 人工ベクター (LipofectAMINE PLUS) とアデノウイルスベクター間の核内活性差を生み出すメカニズムの解明 第 22 回日本 DDS 学会、東京、2006 年 7 月 7 日
34. 増田智也、秋田英万、西尾崇、新倉謙一、居城邦治、工藤亜沙子、小暮健太郎、原島秀吉 外来遺伝子の核移行性促進を目指した糖修飾ベクターの開発 第 22 回日本 DDS 学会、東京、2006 年 7 月 7 日
35. 畠山浩人、秋田英万、小暮健太郎、大石基、長崎幸夫、小林英夫、菊池寛、原島秀吉 腫瘍選択的分解性 polyethyleneglycon (PEG) 脂質誘導体を用いた in vivo 腫瘍発現に向けた最適化の検討 第 22 回日本 DDS 学会、東京、2006 年 7 月 7 日

36. 中村宜央、小暮健太郎、原島秀吉. siRNA 封入多機能性エンベロープ型ナノ構造体 MEND の構築と機能評価. 第 22 回日本 DDS 学会、東京、2006 年 7 月 7 日
37. 西山伸宏、片岡一則、高分子ナノミセル型薬剤・遺伝子デリバリーシステムによるがん標的治療、第 10 回がん分子標的治療研究会総会、学術総合センター、東京、2006 年 6 月 15 日
38. 大石基、西山伸宏、位高啓史、高木基樹、嶋本顕、古市泰宏、片岡一則、長崎幸夫. 高分子ナノ組織体による核酸医薬のピンポイントデリバリー、第 1 回ホストゲストシンポジウム つくば国際会議場、2006 年 5 月 30 日
39. 熊谷康顕、今井豊、Younsoo Bae、山崎裕一、関野正樹、上野照剛、金子英司、下門顕太郎、片岡一則、鉄コロイド内包型高分子ミセルの腫瘍集積性 MRI 用造影剤としての in vivo 評価、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 26 日
40. Joon-Sik Park、片岡一則、2-イソプロピル-2-オキサゾリンと親・疎水性の異なる各種 2-オキサゾリンとのリビングカチオン共重合による下部臨界共溶温度の広範囲精密制御、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 26 日
41. 平瀬匠、石井武彦、長崎幸夫、最表面にメルカプト基を有する PEG ブラシ表面の構築とタンパク質センシングへの展開、第 55 回高分子学会年次会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 26 日
42. 宮田完二郎、福島重人、西山伸宏、山崎裕一、片岡一則、安定化とエンドソーム脱出に寄与する 2 種類のカチオンユニットから形成される高分子ミセル型遺伝子キャリアの構築とその機能評価、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 25 日
43. 長田健介、塩谷知範、土井元良、山崎裕一、片岡一則、PEG-PLL ブロック共重合体が誘起するプラスミド DNA の規則的断片化-無細胞発現系で見る DNA の凝縮度と遺伝子発現-、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 25 日
44. Younsoo Bae、西山伸宏、福島重人、片岡一則、癌標的治療を目的とする葉酸表面装着型 pH 応答性高分子ミセルの in vivo 抗癌活性、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 24 日
45. 岸村顕広、小出彩、Joon-Sik Park、長田健介、山崎裕一、片岡一則、静電相互作用を形成駆動力とする水溶性高分子ベシクル PICsome の構造と機能、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 24 日
46. 大石基、西山伸宏、位高啓史、高木基樹、嶋本顕、古市泰宏、片岡一則、長崎幸夫、がんスフェロイドを用いた PEG-siRNA コンジュゲート型スマート PIC ミセルの抗腫瘍活性評価、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 24 日
47. 大石基、西山伸宏、位高啓史、高木基樹、嶋本顕、古市泰宏、片岡一則、長崎幸夫、がんスフェロイドを用いた PEG-siRNA コンジュゲート型スマート PIC ミセルの抗腫瘍活性評価 第 55

回 第 55 回高分子学会年次会 名古屋(国際会議場) 2006 年 5 月 23 日

48. 大庭誠、宮田完二郎、福島重人、西山伸宏、宮田哲郎、高戸毅、小山博之、片岡一則、疎水性相互作用を利用した遺伝子デリバリーシステムの開発、遺伝子・デリバリー研究会 第 6 回シンポジウム、九州大学医学部キャンパス百年講堂、2006 年 5 月 19 日
49. 中川 治、小野沙弥香、辻本 朗、佐々木茂貴、多点水素結合部位を有する 8-オキソグアノシン特異的認識分子の開発、第 4 回次世代を担う有機化学シンポジウム、大阪、2006 年 5 月
50. 赤木大輔、大庭誠、小山博之、西山伸宏、宮田哲郎、重松宏、名川弘一、片岡一則、高分子ナノミセル型遺伝子ベクターを用いたウサギ頸動脈内膜肥厚モデルにおける遺伝子治療の検討、第 106 回日本外科学会定期学術集会、東京国際フォーラム、東京會館、2006 年 3 月 31 日
51. 大石基、西山伸宏、位高啓史、片岡一則、長崎幸夫、核酸医薬を運ぶインテリジェント・高分子ミセルの創製、日本化学会第 86 回春季年会、日本大学、2006 年 3 月 28 日
52. 平瀬匠、長崎幸夫、自由末端にメルカプト基を有する PEG ブラシ表面の構築とタンパク質センシングへの展開、第 86 回 日本化学会春季年会、船橋、2006 年 3 月 28 日
53. 大石基、西山伸宏、位高啓史、片岡一則、長崎幸夫、核酸医薬を運ぶインテリジェント・高分子ミセルの創製、第 86 回 日本化学会春季年会、船橋、2006 年 3 月 28 日
54. 岸村顕広、小出彩、Joon-sik Park、長田健介、山崎裕一、片岡一則、物質透過性を有する水溶性中空微粒子 PICsome の創製とその機能、日本化学会第 86 回春季年会、日本大学、2006 年 3 月 27 日
55. 熊谷康顕、山崎裕一、片岡一則、関野正樹、上野照剛、今井豊、金子英司、下門顕太郎、 β -FeOOH 微粒子内包型高分子ミセルの MRI 用造影剤としての応用:がん早期発見に向けて、日本金属学会 2006 年春期大会、早稲田大学、2006 年 3 月 22 日
56. 福永賢輝、大山隆、原島秀吉、紙谷浩之、Hydrodynamics 法で導入した pDNA の発現に対する left-handed 構造の影響、日本薬剤学会第 21 年会、金沢、2006 年 3 月
57. 藤原孝博、秋田英万、古川克子、牛田多加志、原島秀吉 Convective flow 存在下 in vitro 細胞培養系の確立及びトランスフェクションに及ぼすベクター依存的な flow の影響 日本薬剤学会第 21 年会、金沢、2006 年 3 月
58. 工藤亜沙子、秋田英万、増田智也、山田勇磨、小暮健太郎、箕浦ありさ、原島秀吉 核膜融合に基づく新規核内送達デバイスの構築 日本薬剤学会第 21 年会、金沢、2006 年 3 月
59. 浜進、秋田英万、伊藤理恵、水口裕之、原島秀吉 ウイルスベクターと非ウイルスベクターの細胞内動態素過程に関する定量的解析 日本薬剤学会第 21 年会、金沢、2006 年 3 月
60. 岩朝亮忠、秋田英万、カリル イクラミ、小暮健太郎、二木史朗、原島秀吉 オクタアルギニン修飾型リポソームの細胞内動態に及ぼす温度の影響、日本薬剤学会第 21 年会、金沢、2006 年 3

月

61. 中村宣央、小暮健太郎、山田勇磨、原島秀吉. オリゴ DNA の多機能性エンベロープ型ナノ構造体へのパッケージングの確立とその機能評価. 日本薬剤学会第 21 年会、金沢、2006 年 3 月
62. 箕浦ありさ、小暮健太郎、原島秀吉. 多重膜構造を有する多機能性エンベロープ型ナノ構造体の構築とその評価. 日本薬剤学会第 21 年会、金沢、2006 年 3 月
63. カリル イクラミ、小暮健太郎、二木史朗、原島秀吉. High density of octaarginine stimulates macropinocytosis leading to efficient intracellular trafficking for gene expression. 日本薬剤学会第 21 年会、金沢、2006 年 3 月
64. 小暮健太郎、カリル イクラミ、山田真久、三品祐司、原島秀吉. 多機能性エンベロープ型ナノ構造体による毛幹への遺伝子導入. 日本薬剤学会第 21 年会、金沢、2006 年 3 月
65. 小暮健太郎、中村宣央、山田勇磨、原島秀吉. オリゴデオキシヌクレオチドの機能向上を目指した多機能性エンベロープ型ナノ構造体への封入. 日本薬学会第 126 年会、仙台、2006 年 3 月
66. 森口留美子、小暮健太郎、岩朝亮忠、秋田英万、原島秀吉. 非ウイルス性遺伝子デリバリーシステムの Pharmacodynamics における正の非線形性. 日本薬学会第 126 年会、仙台、2006 年 3 月
67. 青木絵里子、谷口陽祐、中村綾子、佐々木茂貴、芳香環を修飾したビシクロ型人工核酸 WNA による 3 本鎖認識コードの拡張、第 126 年会日本薬学会、仙台、2006 年 3 月
68. 棚田幹将、片岡智信、辻田沙織、佐々木茂貴、 Cu^{2+} 錯体を介して 2 量体として機能する新規 DNA 結合分子の開発、第 126 年会日本薬学会、仙台、2006 年 3 月
69. 中山静香、永次 史、Ali Md. Monsur, 細胞内特異的反応の可視化を目指した機能性核酸の開発、第 126 年会日本薬学会、仙台、2006 年 3 月
70. 佐藤容司、松元亮、小俣力也、山崎裕一、高井まどか、吉田亮、片岡一則、光重合を用いたグルコース応答性流量制御システムの構築、第 17 回高分子ゲル研究討論会、東京大学山上会館大会議室、2006 年 1 月 19 日
71. 岩朝亮忠、秋田英万、カリル イクラミ、小暮健太郎、二木史朗、原島秀吉. オクタアルギニン (R8)修飾型リボソームの細胞内動態に及ぼす温度の影響. 第 124 回日本薬学会北海道支部例会、札幌、2005 年 12 月
72. 中村宣央、小暮健太郎、山田勇磨、原島秀吉. 機能性核酸の多機能性エンベロープ型ナノ構造体へのパッケージングの確立とその機能評価. 第 124 回日本薬学会北海道支部例会、札幌、2005 年 12 月
73. 箕浦ありさ、小暮健太郎、原島秀吉. 多重膜構造を有する多機能性エンベロープ型ナノ構造体の構築. 第 124 回日本薬学会北海道支部例会、札幌、2005 年 12 月

74. 久保田賢一, 春田剛位, 井本 修平, 佐々木 茂貴, [4+2]環化付加反応を用いた(+)-Olivin
の全合成研究、第 22 回日本薬学会九州支部大, 福岡, 2005 年 12 月
75. 小野沙弥香, 辻本朗, 中川 治, 佐々木茂貴, 8-oxoguanosine 選択的な錯体形成能を示す
G-Clamp 誘導体の開発, 第 22 回日本薬学会九州支部大会, 福岡, 2005 年 12 月
76. 中山静香, 永次史, Ali Md. Monsur, 特異的ハイブリッド内化学反応を利用した効率的 RNA セ
ンシング法の開発, 第 22 回日本薬学会九州支部大会, 福岡, 2005 年 12 月
77. Younsoo Bae, 張祐銅, 福島重人, 西山伸宏, 片岡一則, 葉酸表面装着型細胞内 pH 応答性高
分子ミセルナノデバイスを用いた癌腫瘍の標的治療、第 27 回日本バイオマテリアル学会、京都
テルサ、2005 年 11 月 29 日
78. 平野覚浩, 池谷武志, 渋谷徹, 大塚英典, 位高啓史, 鄭雄一, 長崎幸夫, 片岡一則, 細胞接
着基質を固定化した表面上での光リソグラフィを用いた細胞パターンニング、第 27 回日本バイオマ
テリアル学会、京都テルサ、2005 年 11 月 29 日
79. 長田健介, 土井元良, 山崎裕一, 片岡一則, PEG-PLL ブロック共重合体が誘起するプラスミド
DNA の規則的フラグメンテーション-DNA 凝縮におけるコンプレックスのチャージ比依存性一、
第 27 回日本バイオマテリアル学会、京都テルサ、2005 年 11 月 29 日
80. 西山伸宏, 張祐銅, 片岡一則, 光応答性エンベロープ型遺伝子キャリアの創製、第 27 回日本バ
イオマテリアル学会、京都テルサ、2005 年 11 月 29 日
81. Muri Han, Younsoo Bae, Nobuhiro Nishiyama, Kazunori Kataoka, Gene transfection efficacy
and cytotoxicity of poly(amino acid) based block cationic polyplex micelles against
multicellular tumor spheroids、第 27 回日本バイオマテリアル学会、京都テルサ、2005 年 11 月
29 日
82. 金完起, 山崎裕一, 片岡一則, 等温滴定カロリーメーターを用いた DNA 凝縮メカニズムの研究:ブ
ロック共重合体 PEG-PLL による DNA 凝縮、第 41 回熱測定討論会、九州大学、2005 年 10 月
9 日
83. 稲生靖, 関口毅, 西山伸宏, Cabral Horacio, 片岡一則, 桐野高明, 藤堂具紀, 高分子ナノミセ
ルを用いた悪性脳腫瘍の新治療法の開発、第 64 回日本脳神経外科学会総会、パシフィコ横浜、
2005 年 10 月 5 日
84. 長崎幸夫, 浅川亮介, 内田勝美, 石井武彦, 中尾上純平, 大石基, 高橋唯仁, 片岡一則,
PEG/DNA 混合ブラシによる高 DNA センシング界面の創出, 第 54 回 高分子討論会, 山形,
2005 年 9 月 22 日
85. 長崎幸夫, 吉永健二, 石井武彦, 飯島道弘, 網干史子, 佐倉武司, 高橋唯仁, 片岡一則,
PEG/タンパク質密生相を有する金ナノ粒子の設計と機能, 第 54 回高分子討論会, 山形, 2005

年 9 月 22 日

86. 大石基, 西山伸宏, 位高啓史, 片岡一則, 長崎幸夫, siRNA-PEG コンジュゲート型ポリイオン
コンプレックスミセルによる siRNA の細胞内デリバリー, 第 54 回 高分子討論会, 山形, 2005 年
9 月 21 日
87. 林寿人, 宇野徹平, 石井武彦, 飯島道弘, 片岡一則, 長崎幸夫, pH 応答性ナノリアクターに
よる金コロイドの調製と機能, 第 54 回 高分子討論会, 山形, 2005 年 9 月 21 日
88. 平瀬匠, 石井武彦, 片岡一則, 長崎幸夫, 自由末端にメルカプト基を有する PEG ブラシの構
築と機能, 第 54 回高分子討論会, 山形, 2005 年 9 月 21 日
89. 大石基, 西山伸宏, 位高啓史, 片岡一則, 長崎幸夫, 核酸輸送担体として生体内環境応答
的に機能する金ナノ粒子の創製と評価, 第 53 回 日本学術会議材料研究連合講演会, 京都,
2005 年 9 月 16 日
90. 中尾上純平, 大石基, 石井武彦, 片岡一則, 長崎幸夫, 核酸輸送担体として生体内環境応
答的に機能する金ナノ粒子の創製と評価, 第 53 回 日本学術会議材料研究連合講演会, 京
都, 2005 年 9 月 16 日
91. 小暮健太郎, 茶木伸治, 濱田洋文, 原島秀吉 多機能性エンベロープ型ナノ構造体の構築と機
能素子の修飾による遺伝子発現活性向上効果の解析. 第 64 回日本癌学会学術総会、札幌、
2005 年 9 月
92. 中村孝司, 森口留美子, 小暮健太郎, 原島秀吉. NLS により核移行性を促進した樹状細胞への
新しい遺伝子導入法. 第 64 回日本癌学会学術総会、札幌、2005 年 9 月
93. 秋田英万, 伊藤理恵, 紙谷浩之, 小暮健太郎, 原島秀吉. 人工ベクターによる遺伝子発現に及
ぼす heterogeneity の原因の解明. 第 21 回日本 DDS 学会、佐世保、2005 年 7 月
94. 増田智也, 秋田英万, 谷本秀英, 紙谷浩之, 小暮健太郎, 原島秀吉. マイクロインジェクション
法による各種ポリカチオンと遺伝子複合体の核移行性及び転写効率評価. 第 21 回日本 DDS
学会、佐世保、2005 年 7 月
95. 森口留美子, 小暮健太郎, 岩朝亮忠, 秋田英万, 原島秀吉. 非ウイルス性遺伝子デリバリーシ
ステムの Pharmacodynamics における非線形性. 第 21 回日本 DDS 学会、佐世保、2005 年 7 月
96. 畠山浩人, 秋田英万, 大石基, 長崎幸夫, 小林英夫, 菊池寛, 原島秀吉. Matrix
Metalloprotease (MMP)による基質認識を利用した腫瘍選択的分解性 PEG 脂質誘導体の合成
と機能評価. 第 21 回日本 DDS 学会、佐世保、2005 年 7 月
97. 紙谷浩之, 伊藤麻名, 原島秀吉. 複製型プラスミド上のヌクレオシドキナーゼ遺伝子の発現によ
る殺細胞効果. 第 21 回日本 DDS 学会、佐世保、2005 年 7 月
98. 土谷博之, 原島秀吉, 紙谷浩之. 一本鎖センス DNA 断片による遺伝子修復メカニズムとそれに

- 基づく修復効率の向上. 第 21 回日本 DDS 学会、佐世保、2005 年 7 月
99. 小泉亮, 山田真義, 曾我公平, 長崎幸夫, 無機発光微粒子分散ポリマーの作製に関する研究, 第 22 回 Conference of Photopolymer Science and Technology, 千葉, 2005 年 6 月 24 日
100. 土谷博之、原島秀吉、紙谷浩之. 一本鎖センス DNA 断片による遺伝子修復メカニズムの解析. 日本薬剤学会創立 20 周年記念大会、東京、2005 年 3 月
101. 紙谷浩之、伊藤麻名、原島秀吉. 複製型プラスミド上のヌクレオシドキナーゼ遺伝子による殺細胞効果. 日本薬剤学会創立 20 周年記念大会、東京、2005 年 3 月
102. 落合浩史、原島秀吉、紙谷浩之. マウス肝臓における外来遺伝子の発現効率の急激な減少. 日本薬剤学会創立 20 周年記念大会、東京、2005 年 3 月
103. 秋田英万、浜進、伊藤理恵、カリル・イクラミ、二木史朗、水口浩之、早川堯夫、原島秀吉. 遺伝子の細胞内動態解析を行うための Confocal image-assisted 3-dimensionally integrated quantification (CIDIQ)法の開発と本方法を用いた人工ベクター、ウイルスベクターの細胞内動態比較. 日本薬剤学会創立 20 周年記念大会、東京、2005 年 3 月
104. 増田智也、秋田英万、原島秀吉. マイクロインジェクション法を用いた遺伝子の定量的核移行性評価系の確立及び Protamine による遺伝子発現上昇機構の解明. 日本薬剤学会創立 20 周年記念大会、東京、2005 年 3 月
105. ムダキュル・ディッキー、秋田英万、カリル・イクラミ、二木史朗、原島秀吉. Analysis of biodistribution of octaarginine modified liposomes in mice. 日本薬剤学会創立 20 周年記念大会、東京、2005 年 3 月
106. 小暮健太郎、カリル・イクラミ、濱進、秋田英万、二木史朗、原島秀吉. Programmed Packaging に基づく新規非ウイルス性遺伝子ベクターMEND の開発. 日本薬剤学会創立 20 周年記念大会、東京、2005 年 3 月
107. 森口留美子、小暮健太郎、原島秀吉. 非ウイルスベクターの遺伝子発現能に影響を及ぼす要因の解析. 日本薬剤学会創立 20 周年記念大会、東京、2005 年 3 月
108. 中村孝司、小暮健太郎、二木史朗、原島秀吉. 多機能性エンベロープ型ナノ構造体を用いた樹状細胞への遺伝子導入. 日本薬剤学会創立 20 周年記念大会、東京、2005 年 3 月
109. 佐々木健太郎、小暮健太郎、茶木伸治、原島秀吉. 多機能性エンベロープ型ナノ構造体の構築と機能評価. 日本薬剤学会創立 20 周年記念大会、東京、2005 年 3 月
110. 秋田英万、谷本充英、増田智也、小暮健太郎、二宮啓子、二木史朗、原島秀吉. 強力な人工ベクター開発を目指したマイクロインジェクション法による各種ポリカチオンと遺伝子複合体の核移行性評価. 日本薬学会第 125 年会、東京、2005 年 3 月
111. 山田勇磨、紙谷浩之、原島秀吉. 外来 DNA による転写・翻訳効率の新規定量的評価法. 日本

薬学会第 125 年会、東京、2005 年 3 月

112. 土谷博之、松田正、原島秀吉、紙谷浩之. 細菌特異的塩基修飾 N^6 -メチルアデニンによる炎症反応誘発. 日本薬学会第 125 年会、東京、2005 年 3 月
113. 伊藤理恵、秋田英万、小暮健太郎、二木史朗、紙谷浩之、原島秀吉. 遺伝子の細胞内動態の新規定量系を用いたベクター間、細胞間の遺伝子発現変動機構の解析. 日本薬学会第 125 年会、東京、2005 年 3 月
114. 浜進、秋田英万、伊藤理恵、水口裕之、早川堯夫、原島秀吉. ウイルスベクターと人工ベクターの細胞内動態に関する定量的比較評価. 日本薬学会第 125 年会、東京、2005 年 3 月
115. 畠山浩人、秋田英万、石田絵美、橋本浩一、小林英夫、青木隆則、安田純子、小幡賢一、菊池寛、石田竜弘、際田弘志、原島秀吉. 抗 MT1-MMP 抗体修飾ドキシソルビシン含有 PEG リポソーム(DXR-SIL[anti-MT1-MMP])の抗腫瘍効果における有用性の検討. 日本薬学会第 125 年会、東京、2005 年 3 月
116. カリル イクラミ、小暮健太郎、秋田英万、浜進、二木史朗、原島秀吉. 遺伝子デリバリーシステムとしてのオクタアルギニン修飾ナノ構造体の取り込み機構および細胞内動態. 日本薬学会第 125 年会、東京、2005 年 3 月
117. 小暮健太郎、佐々木健太郎、Khalil A Ikramy、上野雅晴、二木史朗、原島秀吉. 多機能性エンベロープ型な構造体による異なる細胞内取り込み経路を介した遺伝子デリバリー. 日本薬学会第 125 年会、東京、2005 年 3 月
118. 井上香織、ムダキュル・ディッキー、畠山浩人、秋田英万、季斌、須原哲也、原島秀吉. マレイミド基による PEG リポソームの脳への移行性の亢進. 日本薬学会第 125 年会、東京、2005 年 3 月
119. 久保田賢一、井本 修平、渡邊恭一、佐々木茂貴、Olivin の全合成研究および類縁体の DNA 結合分子への展開. 日本薬学会第 125 会年会、東京、2005 年 3 月
120. 谷口陽祐、中村綾子、佐々木茂貴、WNA の芳香環部位修飾による非天然型 3 本鎖形成配列の拡張. 日本薬学会第 125 会年会、東京、2005 年 3 月
121. 森さやか、永次史、佐々木茂貴. 生体内での利用を目指したシトシン選択的クロスリンク剤の開発. 日本薬学会第 125 会年会、東京、2005 年 3 月
122. 棚田幹将、辻田沙織、佐々木茂貴. 空間認識型 DNA 結合分子の開発に向けた新規ヘキスト 2 量体の設計と合成. 日本薬学会第 125 会年会、東京、2005 年 3 月
123. 小暮健太郎、佐々木健太郎、森口留美子、二木史朗、多比良和誠、秋田英万、紙谷浩之、原島秀吉. 新しい非ウイルス性遺伝子デリバリーシステム多機能性エンベロープ型ナノ構造体の構築. 第 5 回ペプチドフォーラム、富山、2005 年 1 月

124. 林寿人, 飯島道弘, 長崎幸夫, 片岡一則, 刺激応答性を有する抗癌剤ドキソルビシン内包ナノゲル粒子の薬物単体としての機能評価、第16回高分子ゲル研究会、東京、2005年1月12日
125. 落合浩史、原島秀吉、紙谷浩之. *in vivo* における外来遺伝子の発現効率変化. 日本薬学会北海道支部第123回例会、小樽、2004年12月
126. 中村孝司、小暮健太郎、二木史朗、原島秀吉. 非ウイルスベクターによる樹状細胞への遺伝子導入. 日本薬学会北海道支部第123支部例会、札幌、2004年12月
127. 森口留美子、小暮健太郎、二木史朗、宮岸真、多比良和誠、原島秀吉. 多機能性エンベロープ型ナノ構造体の RNAi への応用. 日本薬学会北海道支部第123支部例会、札幌、2004年12月
128. 土谷博之、澤村知子、原島秀吉、紙谷浩之. フェージミド／プラスミドから調製したDNA断片による遺伝子修復効率の向上. 第27回日本分子生物学会年会、神戸、2004年12月
129. 伊藤麻名、原島秀吉、紙谷浩之. ヌクレオシド系抗癌剤の作用増強を目的とした複製型-ヌクレオシドキナーゼ遺伝子ベクターの構築. 第27回日本分子生物学会年会、神戸、2004年12月
130. 渡邊恭一, 井本修平, 久保田賢一, 佐々木茂貴, ペリヒドロキシアントラセノン骨格の効率的合成法の開発-新規DNA結合分子開発への展開-, 第21回日本薬学会九州支部大会, 長崎, 2004年12月
131. 森さやか, 永次史, 佐々木茂貴, 二本鎖DNA内で活性化される、ダブル活性化構造を持つ新規クロスリンク剤の開発, 第21回日本薬学会九州支部大会, 長崎, 2004年12月
132. 緒方雄貴, 山田真裕, 永次史, 佐々木茂貴, 6-O-トシル体を基質としたクロスカップリング反応による6位置換プリン誘導体の効率的合成, 第21回日本薬学会九州支部大会, 長崎, 2004年12月
133. 辻田沙織, 棚田幹将, 佐々木茂貴, Dynamic combinatorial chemistry によるDNAジャンクション構造認識分子の検索, 第21回日本薬学会九州支部大会, 長崎, 2004年12月
134. 永次史, Ali Md. Monsur, 大石基, 長崎幸夫, 片岡一則, 佐々木茂貴, 新規クロスリンク剤を含むオリゴヌクレオチドを用いた効率的アンチセンス効果、第14回アンチセンスシンポジウム, 東京, 2004年12月
135. 西山伸宏、片岡一則、標的選択的遺伝子導入を実現する新規ナノDDSの創製、日本バイオマテリアル学会シンポジウム2004(第11回つくばバイオマテリアル研究会)、つくば、2004年11月15日
136. 佐々木茂貴, アンチジーン法の新展開, JST 異分野研究者交流フォーラム「ゲノムケミストリーに基づく総合的遺伝子診断・治療法の新技术創出」, 高知, 2004年11月
137. 永次史, 中山静香, Ali Md. Monsur, 佐々木茂貴, S-ニトロソチオグアノシンを含むオリゴヌクレ

- オチドを用いたシチジン選択的な NO 転移反応の開発, 第 31 回核酸化学シンポジウム, 東京, 2004 年 11 月
138. 林寿人, 長崎幸夫, 飯島道弘, 片岡一則, pH 応答性ナノゲル粒子の薬物担体としての機能評価、第 53 回高分子討論会、北海道、2004 年 09 月 17 日
139. 佐藤容司、松本亮、山崎裕一、江畑将也、吉田亮、高井まどか、片岡一則、光重合によるフェニルボロン酸基含有型グルコース応答性ケミカルバルブシステムの構築、第53回高分子討論会、札幌、2004 年 9 月 17 日
140. 大石基, 長崎幸夫, 永次史, 佐々木茂貴, 片岡一則, 細胞内ナノマシンとして機能するシトシン選択的反応性を有する機能性核酸-PEG コンジュゲートとポリリジンからなるポリイオンコンプレックスミセルの調製、第 53 回高分子討論会、北海道、2004 年 09 月 16 日
141. 長崎幸夫, 山田嘉明, 高橋唯仁, 片岡一則, 高性能薬物キャリアを目指した PEG/ポリアミンブロック共重合体による無機ナノ粒子の分散安定化とその性能、第 53 回高分子討論会、北海道、2004 年 09 月 16 日
142. 長田健介、山崎裕一、片岡一則、PEG-PLL ブロック共重合体が誘起するプラスミド DNA の構造転移 ―DNA フラグメンテーションにおけるコンプレックスのチャージ比依存性―、第53回高分子討論会、札幌、2004 年 9 月 16 日
143. 平野寛浩、宮田完二郎、市野正洋、里見智美、大塚英典、位高啓史、池谷武志、渋谷徹、長崎幸夫、片岡一則、フォトリソグラフィを用いた細胞マイクロアレイのハイスループット構築とその機能評価、第53回高分子討論会、札幌、2004 年 9 月 16 日
144. 西山伸宏、金山直樹、福島重人、宮田完二郎、山崎裕一、片岡一則、効率的な遺伝子導入のための1ユニットに複数のカチオンを有するポリエチレングリコール/ポリカチオンブロック共重合体の設計、第53回高分子討論会、札幌、2004 年 9 月 16 日
145. 福島重人、宮田完二郎、金山直樹、位高啓史、西山伸宏、片岡一則、ポリエチレングリコールと2種類のポリカチオンからなるトリブロック共重合体の遺伝子キャリアへの応用、第53回高分子討論会、札幌、2004 年 9 月 15 日
146. 宮田完二郎、柿澤資訓、西山伸宏、福島重人、山崎裕一、小原道法、片岡一則、環境応答性を有する高分子ミセル型遺伝子キャリアの構築と機能評価、第53回高分子討論会、札幌、2004 年 9 月 15 日
147. 西山伸宏、Jang Woo-Dong、宮田哲郎、高戸毅、光選択的遺伝子導入のためのナノ DDS の創製、第53回高分子討論会、札幌、2004 年 9 月 15 日
148. Park Joon-Sik、秋山好嗣、張祐銅、山崎裕一、片岡一則、末端一級アミノ基を有する感温性ポリ(2-イソプロピル-2-オキサゾリン)をマクロイニシエーターとする各種ポリアミノ酸ブロック共重合

- 体の合成と特性評価、第53回高分子討論会、札幌、2004年9月15日
149. 長崎幸夫, 小高亮輔, 高橋唯仁, 片岡一則, 高性能イメージング・治療を目指したフラーレン・ポリマー複合体の調製と評価、第53回高分子討論会、北海道、2004年9月15日
150. 高橋唯仁, 山田嘉明, 片岡一則, 長崎幸夫, PEG/ポリアミンブロック共重合体による多孔性ナノ粒子の分散安定化と薬物担体としての機能評価、第57回コロイドおよび界面化学討論会、山口、2004年9月9日
151. 佐々木茂貴, JST 異分野研究者交流フォーラムゲノム「ケミストリーの基礎研究からバイオ計測機器実用化への異分野交流」, 群馬, 2004年8月
152. 秋田英万. Quantitative evaluation of the intracellular trafficking of exogenous DNA with confocal laser scanning microscopy. 第5回文部科学省特定領域研究「がん」6領域 若手研究者ワークショップ、蓼科、2004年8月
153. 平野覚浩、市野正洋、大塚英典、鈴木聡、絵野沢伸、長崎幸夫、片岡一則、肝細胞スフェロイドアレイにおける肝特異的酵素の発現および活性評価、第33回医用高分子シンポジウム、東京、2004年7月27日
154. 長崎幸夫, 小高亮輔, 片岡一則, R-PEG/ポリカチオンブロック共重合体によるフラーレン類の水中への分散と診断・治療薬としての評価、第33回医用高分子シンポジウム、東京、2004年7月26日
155. 林寿人, 長崎幸夫, pH 応答性薬物内包ナノゲル粒子の調製と細胞評価、第33回医用高分子シンポジウム、東京、2004年7月26日
156. 張祐銅、西山伸宏、小山博之、相田卓三、片岡一則、デンドリマー型新規光増感剤の開発及び機能、第33回医用高分子シンポジウム、東京、2004年7月26日
157. 熊谷康顕、山崎裕一、片岡一則、今井豊、浅野哲一、金子英司、下門顕太郎、Fe 微粒子内包型高分子ミセルを用いた MRI 造影剤の開発、第33回医用高分子シンポジウム、東京、2004年7月26日
158. 位高啓史、金山直樹、川口浩、中村浩三、片岡一則、siRNA/ブロック共重合体コンプレックスを用いた遺伝子ノックダウン、第20回日本 DDS 学会、東京、2004年7月16日
159. 土谷博之、原島秀吉、紙谷浩之. センス配列を持つ一本鎖 DNA 断片による塩基置換変異の修復効率の向上. 第20回日本 DDS 学会、東京、2004年7月
160. 山田勇磨、紙谷浩之、秋田英万、原島秀吉. 直接導入法と DNA トランスフェクション法による蛋白質送達の定量的評価. 第20回日本 DDS 学会、東京、2004年7月
161. 小暮健太郎、佐々木健太郎、森口留美子、二木史朗、原島秀吉. 多機能性エンベロープ型ナノ構造体の構築と遺伝子発現能の評価. 第20回日本 DDS 学会、東京、2004年7月

162. 茶木伸治、小暮健太郎、二木史朗、丸山一雄、原島秀吉. PEG 修飾リポソームの細胞内動態制御の検討. 第 20 回日本 DDS 学会、東京、2004 年 7 月
163. 森口留美子、小暮健太郎、宮岸真、多比良和誠、原島秀吉. 多機能性エンベロープ型ナノ構造体を用いた siRNA 発現プラスミドの導入. 第 20 回日本 DDS 学会、東京、2004 年 7 月
164. 佐々木健太郎、小暮健太郎、茶木伸治、原島秀吉. 特異的リガンドを有する多機能性エンベロープ型ナノ構造体の開発. 第 20 回日本 DDS 学会、東京、2004 年 7 月
165. 秋田英万、谷本充英、小暮健太郎、増田智也、原島秀吉. アデノウイルス由来ペプチドを mu 用いたプラスミド DNA(pDNA)パーティクルの調製とマイクロインジェクションによる核膜透過性評価. 第 20 回日本 DDS 学会、東京、2004 年 7 月
166. 山田勇磨、紙谷浩之、秋田英万、原島秀吉. 直接導入法と DNA トランスフェクション法による蛋白質送達の定量的評価. 第 20 回日本 DDS 学会、東京、2004 年 7 月
167. 長崎幸夫、高橋唯仁、山田嘉明、片岡一則、性能薬物キャリアを目指した PEG/ポリアミンブロック共重合体による無機ナノ粒子の分散安定化とその性能、第 20 回日本 DDS 学会、東京、2004 年 07 月 16 日
168. Yuan Li, Woo-Dong Jang, Nobuhiro Nishiyama, Yuchi Yamasaki, Kazunori Kataoka, Intelligent Polyion Complex Micelles Encapsulating Dendrimers Porphyrins for Photodynamic Therapy、第53回高分子年次大会、神戸、2004 年 5 月 27 日
169. 平野覚浩、大塚英典、鈴木聡、絵野沢伸、長崎幸夫、堀池靖浩、岡野光夫、片岡一則、微細加工高分子表面に構築した肝スフェロイドアレイの生化学機能評価、第53回高分子年次大会、神戸、2004 年 5 月 27 日
170. Bae Youn-soo、福島重人、片岡一則、西山伸宏、細胞内薬剤輸送を目的とする pH 応答性高分子ミセル薬剤キャリアーの癌治療への応用、第53回高分子年次大会、神戸、2004 年 5 月 26 日
171. Park Joon Sik、秋山好嗣、山崎裕一、片岡一則、末端に官能基を有する感温性ポリ(2-イソプロピルー 2-オキサゾリン)と種々ポリアミノ酸からなるブロック共重合体の合成と特性評価、第53回高分子年次大会、神戸、2004 年 5 月 26 日
172. 長田健介、山崎裕一、片岡一則、PEG-PLL ブロック共重合体が誘起するプラスミド DNA の構造転移、第53回高分子年次大会、神戸、2004 年 5 月 26 日
173. 山崎裕一、DNA 凝縮の転移領域における電荷中和、第53回高分子年次大会、神戸、2004 年 5 月 26 日
174. 原曉非、山崎裕一、片岡一則、原田敦史、コア架橋によるリゾチーム内包ポリイオンコンプレックス(PIC)ミセルの安定化ーリゾチームの酵素活性および構造変化の評価ー、第53回高分子年次大会、神戸、2004 年 5 月 25 日

175. 中村秀昭、宮田完二郎、柿澤資訓、山崎裕一、片岡一則、還元環境応答性架橋を有するアンチセンス DNA 内包ポリイオンコンプレックスミセルの構築と機能評価、第53回高分子年次大会、神戸、2004 年 5 月 25 日
176. 宮田完二郎、柿澤資訓、西山伸宏、山崎裕一、片岡一則、高分子ミセル型遺伝子キャリアへの細胞内開裂型架橋の導入効果、第53回高分子年次大会、神戸、2004 年 5 月 25 日
177. 西山伸宏、Jang WooDong、宮田哲郎、高戸毅、片岡一則、小山博之、ウイルスを模倣した新規 3 元系コンプレックスによる光選択的遺伝子導入、第 3 会日本再生医療学会総会、幕張メッセ(東京)、2004 年 3 月 25 日
178. 長田健介、山崎裕一、片岡一則、PEG-PLL ブロック共重合体が誘起するプラスミド DNA の構造転移ー一本鎖得意的切断酵素による規則的フラグメンテーションー、第13回インテリジェント材料／システムシンポジウム、化学会館 2004 年 3 月 8 日
179. 土谷博之、原島秀吉、紙谷浩之、SFHR 法による遺伝子修復反応効率の向上を志向した DNA 断片の改変、日本薬学会第 124 年会、大阪、2004 年 3 月
180. 小暮健太郎、佐々木健太郎、森口留美子、二木史朗、原島秀吉、非ウイルス性多機能性エンベロープ型ナノ構造体の構築と機能評価、日本薬学会第 124 年会、大阪、2004 年 3 月
181. 大石基、長崎幸夫、佐々木茂貴、片岡一則、環境応答性オリゴ DNA/PEG コンジュゲート型 PIC ミセルの調製と遺伝子ベクターとしての機能評価、第 25 回日本バイオマテリアル学会大会、大阪、2003 年 12 月
182. 永次史、末永安司、佐々木茂貴、中性条件下で作用する3本鎖形成クロスリンク剤の設計と合成、第 13 回アンチセンスシンポジウム、大阪、2003 年 12 月
183. 春田剛位、井本修平、渡辺恭一、前田 稔、佐々木茂貴、天然物 Chromomycin A₃ のアグリコン部の全合成研究、第 20 回九州支部薬学会、福岡、2003 年 12 月
184. 中村綾子、谷口陽祐、川后祐介、児玉恵一、前田稔、佐々木茂貴、スタッキング相互作用を考慮した新規 Bicyclo 型人工塩基の設計と3本鎖 DNA 形成能の評価、第 20 回九州支部薬学会、福岡、2003 年 12 月
185. 棚田幹将、前田稔、佐々木茂貴、DNA Junction 構造の認識を目指した Bis Minor-Groove Binder の設計と評価、第 20 回九州支部薬学会、福岡、2003 年 12 月
186. 谷口陽祐、川后祐介、児玉恵一、中村綾子、佐々木茂貴、非天然型 3 本鎖形成を可能にする新規 WNA 誘導体の合成と機能、第 29 回反応と合成の進歩シンポジウム、岐阜、2003 年 10 月
187. 大石基、長崎幸夫、佐々木茂貴、片岡一則、pH 応答性アンチセンス DNA/PEG コンジュゲートからなる PIC ミセルの調製と遺伝子ベクターとしての評価、第 52 回高分子討論会、山口、2003

年 9 月 25 日

188. 松元亮, 片岡一則, フェニルボロン酸期を用いた完全合成型グルコース応答性ゲルの設計—分子構造の制御による応答領域の最適化, 高分子討論会, 山口, 2003 年 9 月 25 日
189. 長田健介, 山崎裕一, 片岡一則, PEG-PLL ブロック共重体が誘起するプラスミド DNA の構造転移—一本鎖特異的切断酵素による規則的フラグメンテーション, 高分子討論会, 山口, 2003 年 9 月 25 日
190. 朴ジュンシク, 秋山好嗣, 片岡一則, インテリジェント DDS への展開を目指したヘテロ二官能性温度応答ポリ(2-イソプロピル-2-オキサゾリン)誘導体の合成と物性評価, 高分子討論会, 山口, 2003 年 9 月 25 日
191. 高江誓詞, 秋山好嗣, 大塚英典, 中村禎作, 長崎幸夫, 片岡一則, 表層ラクトース密度を制御した PEG 化金ナノ粒子—レクチン間相互作用の表面プラズモン共鳴 (SPR) による解析と高感度バイオアッセイへの展開, 高分子討論会, 山口, 2003 年 9 月 25 日
192. 原暁非, 山崎裕一, 原田敦史, 片岡一則, コア架橋によるリゾチーム内包ポリイオンコンプレックス (PIC) ミセルの安定化, 高分子討論会, 山口, 2003 年 9 月 24 日
193. I. A. Khalil, 馬場嘉信, 二木史朗, 紙谷浩之, 原島秀吉. Mechanism of improved gene transfer by the N-terminal stearylation of octaarginine. 第 18 回日本薬物動態学会年会、札幌、2003 年
194. 秋田英万、伊藤理恵、イクラミ・カリル、二木史朗、原島秀吉. 遺伝子導入法の違いによる外来遺伝子の細胞内オルガネラ内存在量の定量的比較. 第 18 回日本薬物動態学会、札幌、2003 年
195. 土谷博之、原島秀吉、紙谷浩之. SFHR 法による遺伝子修復反応評価系の開発. 日本薬学会北海道支部第 121 回例会、札幌、2003 年
196. 谷本充英、紙谷浩之、秋田英万、南川典明、松田彰、原島秀吉. マイクロインジェクション法による NLS 結合プラスミド DNA の機能評価. 第 19 回日本 DDS 学会、京都、2003 年 7 月
197. 伊藤理恵、秋田英万、イクラミ・カリル、二木史朗、紙谷浩之、原島秀吉. 共焦点レーザー顕微鏡を用いた外来遺伝子の細胞内動態の定量的解析. 第 19 回日本 DDS 学会、京都、2003 年 7 月
198. 茶木伸治、角道智行、中瀬生彦、丸山一雄、二木史朗、紙谷浩之、原島秀吉. Cholesteryl-GALA 導入トランスフェリン修飾リポソームの細胞内動態の解析. 第 19 回日本 DDS 学会、京都、2003 年 7 月
199. 松元亮. 片岡一則, フェニルボロン酸基を用いた完全合成型グルコース応答性高分子ゲルの設計モノマー分子構造の制御による応答領域の最適化, 高分子学会年次大会, 名古屋国際会議

- 場, 名古屋, 2003 年 5 月 28 日
200. 佐々木健太郎、小暮健太郎、原島秀吉. エンベロープ型ナノサイズ遺伝子構造体の構築. 日本薬学会北海道支部第 120 回例会、札幌、2003 年 3 月
201. 澤村知子、紙谷浩之、原島秀吉. 直線化プラスミドの発現に対するオリゴヌクレオチドループの影響. 日本薬学会第 123 年会、長崎、2003 年 3 月
202. I. A. Khalil, S. Futaki, H. Kamiya, H. Harashima. Arginine-8 and Stearyl-arginine-8 as new gene delivery vectors. 日本薬学会第 123 年会、長崎、2003 年 3 月
203. 秋山好嗣、原田敦史、長崎幸夫、片岡一則、末端反応性ポリエチレングリコール-ポリエチレンイミンブロック共重合体とプラスミド DNA からなるポリイオンコンプレックスミセルの調製と培養細胞を用いた遺伝子導入評価、第 12 回インテリジェント材料／システムシンポジウム、東京、2003 年 3 月
204. 谷本充英、紙谷浩之、南川典昭、松田彰、原島秀吉. 遺伝子核内送達素子の分子設計. 日本薬学会北海道支部第 119 回例会、札幌、2002 年 12 月
205. 澤村知子、紙谷浩之、原島秀吉. 直線化プラスミドへのループ付加が発現に及ぼす影響. 日本薬学会北海道支部第 119 回例会、札幌、2002 年 12 月
206. 井本修平、春田剛位、前田稔、佐々木茂貴, DNA minor groove binder: Chromomycin A₃ のアグリコン部の全合成検討, 第 19 回日本薬学会九州支部大会, 福岡, 2002 年 12 月
207. 川后祐介、谷口陽祐、兒玉恵一、前田稔、佐々木茂貴, Bicyclo 型人工塩基 (WNA) の塩基構造の 3 本鎖 DNA 形成の配列選択性に与える影響, 第 19 回日本薬学会九州支部大会, 福岡, 2002 年 12 月
208. 永次史、曾我純子、末永安司、前田稔、佐々木茂貴, 生理条件下で作用する 3 本鎖形成クロスリンク剤の設計, 第 19 回日本薬学会九州支部大会, 福岡, 2002 年 12 月
209. 秋山好嗣・原田敦史・長崎幸夫・片岡一則、末端反応性ポリエチレングリコール-ポリエチレンイミンブロック共重合体とプラスミド DNA からなるポリイオンコンプレックスミセルの調製と培養細胞を用いた遺伝子導入、第 23 回日本バイオマテリアル学会大会、東京、2002 年 11 月
210. 佐々木茂貴, 2 本鎖 DNA 配列の特異的認識および反応性分子の設計, 東京医科歯科大学, 生体機能化学ミーティング, 2002 年 11 月
211. 永次史、佐々木茂貴, Michael M. Seidman, 反応性核酸誘導体を含む 3 本鎖形成オリゴヌクレオチドを用いた点変異導入の実現, 第 29 回核酸シンポジウム, 京都, 2002 年 11 月
212. 高江誓詞、秋山好嗣、大塚英典、長崎幸夫、片岡一則、SPR 解析を用いた機能性 PEG 化金ナノ粒子による高感度バイオアッセイへの展開、Biacore Symposium Japan 2002、京都リサーチパーク、2002 年 10 月 18 日

213. 高江誓詞、秋山好嗣、大塚英典、長崎幸夫、片岡一則、表層にラクトースを有する PEG 化金ナノ粒子のレクチン認識に対するリガンド密度効果、第 51 回高分子討論会、九州工業大学戸畑キャンパス、2002 年 10 月 2 日
214. 原田敦史、片岡一則、ポリイオンコンプレックスミセル形成におけるホモポリマーとブロックコポリマーの識別、第 51 回高分子討論会、九州工業大学戸畑キャンパス、2002 年 10 月 2 日
215. 分林大輔、原田敦史、長崎幸夫、片岡一則、細胞特異性リガンドを導入したプラスミド DNA 内包ミセルの標的細胞に対する遺伝子導入、第 51 回高分子討論会、九州工業大学戸畑キャンパス、2002 年 10 月 2 日
216. 宮田完二郎、柿澤資訓、原田敦史、片岡一則、還元環境に応答する架橋を導入したプラスミド DNA 内包ポリイオンコンプレックスの構築と遺伝子治療への展開、第 51 回高分子討論会、九州工業大学戸畑キャンパス、2002 年 10 月 2 日
217. 原田敦史、片岡一則、酵素内包コア-シェル型ポリイオンコンプレックスミセル内核における酵素反応促進効果とその交流電場による制御、第 51 回高分子討論会、九州工業大学戸畑キャンパス、2002 年 10 月 2 日
218. 原暁非、原田敦史、片岡一則、ブロック共重合体末端への疎水基導入による酵素内包ポリイオンコンプレックスミセルの安定化、第 51 回高分子討論会、九州工業大学戸畑キャンパス、2002 年 10 月 2 日
219. 谷口陽祐、高橋亮、兒玉恵一、川后祐介、前田稔、佐々木茂貴、新規核酸誘導体を含むオリゴヌクレオチド(TFO)による非天然型アンチパラレル3本鎖 DNA の形成、日本化学会第 82 秋期年会、大阪、2002 年 9 月
220. 永次史、曾我純子、佐々木茂貴、Michael Seidman、小比賀 聡、張 功幸、今西 武、効率的な3本鎖形成クロスリンク反応と点変異誘起の可能性、日本化学会第 82 秋期年会、大阪、2002 年 9 月
221. 分林大輔、原田敦史、長崎幸夫、片岡一則、細胞特異性リガンドを導入したプラスミド DNA 内包ミセルの標的細胞に対する遺伝子導入、第 18 回日本 DDS 学会、北海道、2002 年 7 月
222. 秋山好嗣、原田敦史、長崎幸夫、片岡一則、末端反応性ポリエチレングリコール-ポリエチレニミンブロック共重合体とプラスミド DNA からなるポリイオンコンプレックスミセルの調製と培養細胞を用いた遺伝子導入、第 18 回日本 DDS 学会、北海道、2002 年 7 月
223. 秋山好嗣、原田敦史、長崎幸夫、片岡一則、末端反応性ポリエチレングリコール-ポリエチレニミンブロック共重合体とプラスミド DNA からなるポリイオンコンプレックスミセルの調製と培養細胞を用いた遺伝子導入、第 2 回遺伝子デリバリーシンポジウム、京都、2002 年 6 月
224. 分林大輔、原田敦史、長崎幸夫、片岡一則、末端反応性ポリエチレングリコール-ポリジメチルア

- ミノエチルメタクリレートブロック共重合体によるプラスミド DNA のポリイオンコンプレックスミセルへの内包と遺伝子導入における細胞特異性リガンドの効果、第 2 回遺伝子デリバリーシンポジウム、京都、2002 年 6 月
225. 土谷博之、紙谷浩之、原島秀吉. Small Fragment Homologous Replacement (SFHR) による活性型ヒト H-ras 遺伝子の修復. 第 18 回日本 DDS 学会、札幌、2002 年 6 月
226. 浜出洋平、紙谷浩之、高橋和彦、原島秀吉. 投与方法や DNA のメチル化頻度による DNA ワクチンの抗体価への影響. 第 18 回日本 DDS 学会、札幌、2002 年 6 月
227. Youn-soo Bae、福島重人、原田敦史、片岡一則、pH 応答性高分子ミセル型薬物キャリアーの機能評価、第 51 回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2002 年 5 月 29 日
228. 原田敦史、片岡一則、ポリイオンコンプレックスミセル形成におけるホモポリマーとブロックコポリマーの識別、第 51 回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2002 年 5 月 29 日
229. 秋山好嗣、原田敦史、長崎幸夫、片岡一則、インテリジェント DDS への展開を目指した新規末端機能性温度応答ポリマー (ポリ(2-イソプロピル-2-オキサゾリン)) の合成、第 51 回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2002 年 5 月 29 日
230. 山本裕二、原田敦史、八杉健司、長崎幸夫、片岡一則、ポリエチレングリコール-ポリ D,L-乳酸ブロック共重合体ミセル物性の温度依存性評価を含む薬物担体としての各種評価、第 51 回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2002 年 5 月 29 日
231. 柿澤資訓、片岡一則、リン酸カルシウム/DNA 複合体を内核とするブロック共重合体ミセル-細胞内 DNA 導入試薬としての性質-、第 51 回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2002 年 5 月 29 日
232. 分林大輔、原田敦史、長崎幸夫、片岡一則、末端反応性ポリエチレングリコール-ポリジメチルアミノエチルメタクリレートブロック共重合体とプラスミド DNA からなる細胞特異性リガンド導入ポリイオンコンプレックスミセルの設計と遺伝子ベクターとしての特性解析、第 51 回高分子学会年次大会、横浜、2002 年 5 月 29 日
233. 長崎幸夫、片岡一則、「機能性ナノ組織体を形成する PEG/ポリアミンブロック共重合体の分子設計」第 11 回インテリジェント材料シンポジウム、都市センターホテル、2002 年 3 月 14 日
234. 位高啓史、原田敦史、中村耕三、川口浩、片岡一則、「遺伝子ベクターとして機能する高分子ミセル型ナノ構造デバイスの創製」第 11 回インテリジェント材料シンポジウム、都市センターホテル、2002 年 3 月 14 日
235. 原島秀吉、角道智行、茶木伸治、山崎淳、紙谷浩之、「ナノ診断・ナノ治療のためのエンベロープ型ナノ構造デバイスの分子設計」第 11 回インテリジェント材料シンポジウム、都市センターホテル、2002 年 3 月 14 日

236. 河崎猛, 佐々木茂貴, 永次史, 徳田奈津子, 松山芳久, 前田稔、「DNA に特異的反応性を有するインテリジェント機能性核酸オリゴマーの創製」第11回インテリジェント材料シンポジウム、都市センターホテル、2002 年 3 月 14 日

国際会議

- 1.S. Sasaki Md. M. Ali, M. Oishi, F. Nagatsugi, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Efficient and Selective Antisense Inhibition by PIC Micelles Encapsulating the Intelligent Functional Oligonucleotide, Japan-China-Korea Joint Seminar, Xiamen (China), 2006 年 11 月
- 2.O. Nakagawa, S. Ono, A. Tsujimoto, Z. Li, S. Sasaki, Fluorescence detection of 8-oxoguanosine by G-clamp derivatives, 第 33 回核酸化学シンポジウム, Oosaka, 2006 年 11 月
- 3.F. Nagatsugi, M. M. Ali, S. Nakayama, S. Sasaki, Antisense Effects Using the Oligonucleotides Containing Novel Cross-Linking Agents, Selected Oral Presentation, 2nd Meeting of the Oligonucleotide Therapeutic Society, New York, 2006 年 10 月
- 4.K. Osada, M. Doi, T. Shiotani, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Ordered fragmentation of pDNA induced by PEG-PLL block copolymer -Condensation degree and biological activity by the cell-free system. International Symposium on Advanced Polymers for Emerging Technologies(IUPAC), Bexco, Busan, Korea,2006 年 10 月 11 日
- 5.Y. Nagasaki. Materials Design for Gene Delivery System, 4th International Forum on Post-genome Technologies (IPFT' 4), Hangzhou, China, 2006 年 09 月 26 日
- 6.M. Oishi, Y. Nagasaki, N. Nishiyama, K. Itaka, M. Takagi, A. Shimamoto, Y. Furuichi, K. Kataoka. Enhanced Tumor Growth Inhibition in Multicellular Tumor Spheroids Induced by Smart Polyion Complex Micelles Composed of PEG-siRNA Conjugate and Polycation, 33th Controlled Release Society, Viena, 2006 年 7 月 27 日
- 7.Y. Bae, K. Kataoka, Enhanced in vivo antitumor activity and lowered toxicity of folate-installed intracellular pH-sensitive polymeric micelles for active drug targeting. 33rd Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Austria Center, Vienna, Austria, 2006 年 7 月 26 日
- 8.M. Oba, K. Miyata, S. Fukushima, N. Nishiyama, H. Koyama, K. Kataoka, Development of polyplex micelle stabilized by hydrophobic interaction in the micelle core. The 1st FIP-APSTJ Joint Workshop on Gene Delivery, Hokkaido University, Hokkaido, Japan, 2006 年 7 月 12 日
- 9.K. Miyata, M. Oba, S. Fukushima, S. Asano, M. Nakanishi, N. Nishiyama, Y. Yamasaki, K.

- Kataoka, Polyaspartamide derivatives with high buffering capacity and low cytotoxicity directed to efficient gene transfer. The 1st FIP-APSTJ Joint Workshop on Gene Delivery, Hokkaido University, Hokkaido, Japan, 2006 年 7 月 12 日
10. H. Ochiai, H. Harashima, and H. Kamiya. Silencing of exogenous DNA without methylation. The First 1st FIP-APSTJ Joint Workshop on Gene Delivery, Sapporo, 2006 年 7 月
 11. K. Kogure, I.A. Khalil, S. Futaki, M. Yamada, Y. Mishina, and H. Harashima. Gene delivery to hair by octaarginine-modified multifunctional envelope-type nano device. The First FIP-APSTJ Joint Workshop on Gene Delivery, Sapporo, 2006 年 7 月
 12. K. Itaka, K. Masago, S. Oba, N. Nishiyama, U. Chung, K. Kataoka, Bone regeneration by osteogenic gene delivery without cell transplantation using supramolecular nanocarrier. American Society of Gene Therapy 2006 (9th) Annual Meeting, Baltimore, USA., 2006 年 6 月 4 日
 13. H. Akita, S. Hama, H. Mizuguchi, and H. Harashima. Nuclear decondensation of exogenous DNA, a mechanism of difference in the transcription activity between adenovirus and lipoplex. 10th Annual Liposome Research Days Conference, Chapel Hill, North Carolina, 2006 年 5 月
 14. Y. Nagasaki. Inorganic, metal and semiconductor nanoparticles stabilized by acetal-PEG/polycation block copolymer -Bionanoparticles for new diagnostics, bioimaging and therapeutics-,” 231th American Chemical Society Meeting, Atlanta, USA, 2006 年 04 月 01 日
 15. K. Kataoka, N. Nishiyama, K. Itaka, Y. Yamasaki, W. -D. Jang, K. Osada, Smart polymeric micelles as nanocarriers for gene and drug delivery, International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, PACIFICHEM 2005, Honolulu, Hawaii, USA, 2005 年 12 月 20 日
 16. Y. Nagasaki. Mixed PEG-tethered chain surface for both non-fouling and high-sensing characters, Pacificchem 2005, Hawaii, 2005 年 12 月 17 日
 17. W. -D. Jang, N. Nishiyama, K. Kataoka, Therapeutic applications of self-assembled photofunctional dendrimer nano-devices, Pacific Polymer Conference IX (PPC 9), The Westin Maui, Hawaii, USA, 2005 年 12 月 13 日
 18. W. -D. Jang, N. Nishiyama, K. Kataoka, Light-directed gene delivery with novel ternary complex, The Polymer Society of Korea, Jeju International Convention Center, 2005 年 10 月 14 日
 19. K. Osada, Y. Yamasaki, K. Kataoka, How does DNA fold and condense?, Gel Symposium 2005, University of Hokkaido, 2005 年 10 月 6 日

20. Y. Nagasaki, Y. Yamada, T. Takahashi, K. Kataoka, PEG/polyamine stabilized inorganic porous colloids for a new drug carrier, 230th ACS National Meeting Division of Colloid and Surface Chemistry, Washington D.C., USA, 2005 年 9 月 1 日
21. Discrimination of the Spacer-Linked DNA Minor Groove Binders, 4th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry, Fukuoka, 2005 年 9 月
22. H. Tsuchiya, T. Sawamura, M. Uchiyama, and H. Harashima, H. Kamiya. Conversion of nucleotide sequence with single-stranded DNA fragment prepared from phagemid DNA, The 4th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry, Fukuoka, 2005 年 9 月
23. Y. Nagasaki, Y. Yamada, T. Takahashi, K. Kataoka. PEG/Polyamine Stabilized Inorganic Porous Colloids for a New Drug Carrier, 30th ACS National Meeting, Washington DC, 2005 年 8 月 28 日
24. Y. Nagasaki, PEG-Engineering surface having both non-fouling and high-sensing characters, 230th ACS National Meeting Division of Colloid and Surface Chemistry, Washington D.C., USA, 2005 年 8 月 29 日
25. Y. Bae, W. -D. Jang, N. Nishiyama, K. Kataoka, Multifunctional polymeric micelles for the intracellular delivery of anticancer drugs via folate-mediated endocytosis and pH-sensitive controlled release, The 6th International Conference on Intelligent Materials and Systems ICIM'05, Tokyo, 2005 年 7 月 6 日
26. W. -D. Jang, N. Nishiyama, S. Kawauchi, Y. Nakagishi, Y. Morimoto, M. Kikuchi, K. Kataoka, Dendritic photosensitizer encapsulated intelligent polyion complex micelle for effective photodynamic therapy, The 6th International Conference on Intelligent Materials and Systems ICIM'05, Tokyo, 2005 年 7 月 6 日
27. H. C. Lorenzo, N. Nishiyama, K. Kataoka, Design, preparation and biological activity of 1,2-dichloro(1,2-diaminocyclohexane)platinum(II)(DACHPt)-incorporated polymeric micelles, The 6th International Conference on Intelligent Materials and Systems ICIM'05, Tokyo, 2005 年 7 月 6 日
28. K. Itaka, N. Kanayama, N. Nishiyama, S. Fukushima, Y. Yamasaki, S. Oba, U.I. Chung, H. Kawaguchi, K. Nakamura, K. Kataoka, Supramolecular nanocarrier for DNA facilitating regulated gene expression, The 6th International Conference on Intelligent Materials and Systems ICIM'05, Tokyo, 2005 年 7 月 5 日
29. K. Miyata, Y. Kakizawa, S. Fukushima, N. Nishiyama, Y. Yamasaki, K. Kataoka, PEGylated polyplexes with regulated densities of charge and disulfide cross-linking to enhance gene

- expression, The 6th International Conference on Intelligent Materials and Systems ICIM'05, Tokyo, 2005 年 7 月 5 日
30. M. Harada-Shiba, N. Nishiyama, K. Miyata, K. Itaka, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Enhanced in vivo gene expression using PEG-DET, The 6th International Conference on Intelligent Materials and Systems ICIM'05, Tokyo, 2005 年 7 月 5 日
 31. Md. M. Ali, M. Oishi, F. Nagatsugi, N. Uchida. K. Mori, Y. Nagasaki, K. Kataoka, S. Sasaki, Enhanced intracellular antisense activity of inducible alkylating oligonucleotides encapsulated in PEGylated ODNs-polyion complex micelles, The 6th International Conference on Intelligent Materials and Systems ICIM'05, Tokyo, 2005 年 7 月 5 日
 32. M. Oishi, Y. Nagasaki, K. Kataoka. Polyion Complex Micelles Composed of Lactosylated Poly(ethylene glycol)-siRNA Conjugate and Polycation for Intracellular Delivery of siRNA, 6th International Conference on Intelligent Materials and Systems, Tokyo, 2005 年 7 月 5 日
 33. H. Akita, R. Ito, H. Kamiya, K. Kogure, and H. Harashima. Novel methods for the quantification of intracellular trafficking and intra-nuclear transcription efficiency of exogenous DNA, The 6th international conference on intelligent materials and systems, Tokyo , 2005 年 7 月
 34. H. Hayashi, M. Iijima, K. Kataoka, Y. Nagasaki, Stimuli responsive nanogels as a drug delivery vehicle: pH triggered release of doxorubicin, 32nd Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Fontainebleau Hilton, Miami Beach, Florida, 2005 年 6 月 21 日
 35. N. Nishiyama, W. -D. Jang, K. Kataoka, Development of polymeric micelles encapsulating dendrimer photosensitizer for effective photodynamic therapy, 4th International Dendrimer Symposium, Central Michigan University, Mt. Pleasant, Michigan, USA, 2005 年 5 月 20 日
 36. H. Akita, S. Hama, R. Ito, H. Mizuguchi, T. Hayakawa, and H. Harashima. Quantitative comparison of intracellular trafficking of exogenous DNA transfected by viral and non-viral vector by confocal image-assisted 3-dimensionally integrated quantification (CIDIQ), 5th Retrometabolism based drug design and targeting conference, Hakone, 2005 年 5 月
 37. Y. Bae, W. -D. Jang, N. Nishiyama, K. Kataoka, Enhanced cell growth inhibitory activity of pH-sensitive polymeric micelles by folate-mediated active drug trafficking, Society for Biomaterials 30th Annual Meeting, Memphis Cook Convention Center Memphis, TN, USA, 2005 年 4 月 30 日
 38. A. Hirano, M. Ichino, H. Otsuka, S. Suzuki, S. Enosawa, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Effect of the size of cell-adhesive micropattern for the preparation of hepatocyte spheroids and

- maintaining their functions, Society for Biomaterials 30th Annual Meeting, Memphis Cook Convention Center Memphis, TN, USA, 2005 年 4 月 29 日
39. H. Otsuka, T. Satomi, G. Takayama, A. Taniguchi, H. Kobayashi, K. Kataoka, Nanofabrication of nonfouling surfaces for biomedical application, Society for Biomaterials 30th Annual Meeting, Memphis Cook Convention Center Memphis, TN, USA, 2005 年 4 月 28 日
 40. A. Harada, A. Kawamura, M. Inagaki, K. Kono, M. Jaturanpinyo, X. Yuan, K. Kataoka, Core-stabilized polyion complex micelles entrapping enzymes as bionanoreactor, 229th ACS National Meeting, San Diego, 2005 年 3 月 17 日
 41. Y. Nagasaki, K. Uchida, H. Otsuka, K. Kataoka, Surface molecular engineering by mixed tethered chains, 229th ACS National Meeting, San Diego, 2005 年 3 月 16 日
 42. Y. Yamasaki, K. Kataoka, Physico-chemical properties of DNA condensation and its application to gene delivery, International Workshop on "Bioengineering; Problems and Perspectives", Istanbul, 2004 年 10 月 22 日
 43. W. -D. Jang, K. Kataoka, Therapeutic applications of dendritic photosensitizer, Polymer Society of Korea Spring Meeting 2004, Seoul, 2004 年 9 月 9 日
 44. H. Hayashi, M. Iijima, K. Itaka, Y. Nagasaki, K. Kataoka. pH Sensitive Nanogels Possessing PEG-COOH Tethered Chain On the Surface For High Performance Drug Carriers, 17th Polymer Networks, Maryland (USA), 2004 年 08 月 17 日
 45. Y. Nakagishi, Y. Morimoto, S. Kawauchi, W-D. Jang, N. Nishiyama, Y. Ozeki, K. Kataoka, M. Kikuchi, A study of photodynamic therapy using dendrimer phthalocyanine encapsulated macromolecular polymeric micelle, 32 Annual meeting of the American Society for Photobiology, Seattle, 2004 年 7 月 10 日
 46. Y. Li, W-D. Jang, N. Nishiyama, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Intelligent Polyion Complex Micelles Encapsulating Dendrimer Porphyrins for Photodynamic Therapy, 40th International Symposium on Macromolecules, Paris, 2004 年 7 月 7 日
 47. M. Tabuchi, C. Kuwahara, Y. Nagasaki, K. Yoshikawa, K. Kataoka, Y. Baba, A new DNA separation technique using nanoballs, Asia-Pacific Conference of Transducers and Micro-Nano Technology, Sapporo, 2004 年 7 月 6 日
 48. Y. S. Bae, N. Nishiyama, S. Fukushima, K. Kataoka, In vitro and in vivo study of the pH-sensitive polymeric micelle drug carrier, 31st Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, Honolulu, 2004 年 6 月 16 日
 49. H. Tsuchiya, H. Harashima and H. Kamiya. Improvement of gene correction efficiency with

- modified DNA fragment in SFHR. 2nd Pharmaceutical Sciences World Congress, Kyoto, 2004 年 5-6 月
50. Y. Katsuyama, Y. Nagasaki, K. Kataoka. Surface Design with PEG-b-oligocation for Non-fouling Biointerface, 7th World Biomaterials Congress, Sydney , 2004 年 05 月 19 日
 51. Y. Nagasaki, Y. Yamada, T. Takahashi, K. Kataoka. Acetal-PEG-b-Polyamine Stabilized Porous Nanosphere for a New Drug Carrier, 7th World Biomaterials Congress, Sydney, 2004 年 05 月 19 日
 52. Y. Nagasaki, K. Uchida, M. Kato, T. Takahashi, H. Otsuka, K. Kataoka. Mixed PEG tethered chains surface for high performance biosensor. International Conference & Workshop on Physical Chemistry of Bio-Interfaces, Adelaide (Australia), 2004 年 05 月 18 日
 53. W. -D. Jang, N. Nishiyama, K. Kataoka, Polyion complex micelle nanocarrier of dendritic photosensitizer for photodynamic therapy, 7th World Biomaterials Congress, Sydney, 2004 年 5 月 18 日
 54. H. Akita, R. Ito, I. A. Khalil, S. Futaki, and H. Harashima. Establishment of the strategy to evaluate the intracellular distribution of the exogenous DNA transfected by non-viral vectors with confocal laser scanning microscopy. 9th Liposome Research Day, Hsinchu (Taiwan), 2004 年 5 月
 55. S. Hama, H. Akita, R. Ito, and H. Harashima. Comparison of the intracellular trafficking and expression pattern of the exogenous genes between the adeno-virus and Non-viral vector, 9th Liposome Research Day, Hsinchu (Taiwan), 2004 年 5 月
 56. K. Kogure, R. Moriguchi, K. Sasaki, S. Futaki, H. Harashima. Development of a non-viral gene vector multifunctional envelope-type nano device by a lipid film hydration method; 9th Liposome research days, Hsinchu (Taiwan), 2004 年 5 月
 57. I. A. Khalil, K. Kogure, S. Futaki, H. Harashima. Octaarginine-modified liposomes: efficient intracellular delivery through different internalization mechanisms. 9th Liposome Research Days, Hsinchu (Taiwan), 2004 年 5 月
 58. Y. Nagasaki, K. Uchida, M. Kato, T. Takahashi, H. Otsuka, K. Kataoka. Mixed PEG Tethered Chain Surface for High Performance Biosensor , 227th American Chemical Society National Meeting, Anaheim, 2004 年 03 月 28 日
 59. Y. Nagasaki, Y. Yamada, T. Takahashi, K. Kataoka. ACETAL-PEG-B-POLYAMINE STABILIZED POROUS NANOSPHERE FOR A NEW DRUG CARRIER, Particle 2004, Orlando, Florida, 2004 年 03 月 06 日

60. Y. Taniguchi¹, Y. Senko¹, K. Kodama¹, A. Nakamura¹, S. Sasaki, Design and evaluation of novel nucleoside analogs (WNA) for specific formation of non-natural type triplexes containing a TA or CG interrupting site, 第2回核酸化学国際シンポジウム, Sapporo, 2003年11月
61. Y. Nagasaki, T. Ishii, K. Uchida, H. Otsuka, K. Kataoka. Functional Polymeric Surfaces in Biotechnology, International Conference BIOSURF V, Switzerland, 2003年09月25日
62. A. Harada, K. Kataoka, Functional control of enzyme-incorporated polyion complex micelles through external electric field with alternating-current, GELS, GENES, GRAFTS AND GIANTS Transitioning Biomaterials into the 21st Century (A Symposium in Honor of the 70th Birthday of Allan Hoffman), The Westin Maui, Hawaii, 2002年12月19日
63. A. Harada, K. Kataoka, Selectivity of Homopolymer and Block Copolymer in the Formation of Polyion Complex Micelles, IUPAC Polymer Conference on the Mission and Challenges of Polymer Science and Technology (IUPAC-PC2002), Kyoto International Conference Hall, 2002年12月4日
64. E. Jule, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Sugar-installed micelles based on acetal-poly(ethylene glycol)-poly(D,L-lactide) block copolymers. Their preparation, characterization, and biological significance, 29th Annual Meeting of the Controlled Release Society, Seoul, Korea, 2002年7月25日
65. D. Wakebayashi, A. Harada, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Polyion complex micelles installing specific ligands from plasmid DNA and end-functionalized poly(ethylene glycol)-poly(2-(dimethylamino)ethyl methacrylate) block copolymer, 29th Annual Meeting of the Controlled Release Society, Seoul, Korea, 2002年7月24日
66. Y. Akiyama, A. Harada, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Preparation of polyion complex micelles composed of plasmid DNA and poly(ethylene glycol)-block-poly(ethylene imine) possessing an acetal group at the distal end of PEG, 29th Annual Meeting of the Controlled Release Society, Seoul, Korea, 2002年7月24日
67. Y. Kakizawa, K. Kataoka, Block copolymer micelles with hybrid core of calcium phosphate and antisense DNA as novel vector systems for DNA delivery, 29th Annual Meeting of the Controlled Release Society, Seoul, Korea, 2002年7月24日
68. K. Itaka, A. Harada, K. Nakamura, H. Kawaguchi, K. Kataoka, Effective gene transfection in serum-containing medium by polymeric micelle-type gene vector with serum-tolerable structure, 29th Annual Meeting of the Controlled Release Society, Seoul, Korea, 2002年7月23日

69. Y. S. Bae, S. Fukushima, A. Harada, K. Kataoka, Preparation and characterization of pH responsive adriamycin-loaded polymeric micelles, 29th Annual Meeting of the Controlled Release Society, Seoul, Korea, 2002 年 7 月 23 日
70. G. D. Zhang, N. Nishiyama, D. L. Jiang, T. Aida, K. Kataoka, Dendrimer porphyrin possessing integrated primary amine groups on the periphery: Enhanced photodynamic efficiency through polyion complex micelles formation, 29th Annual Meeting of the Controlled Release Society, Seoul, Korea, 2002 年 7 月 22 日

③ポスター発表 (国内会議 191件、国際会議 92件)

国内会議

1. T. Kataoka, M. Tanada, I. Onishi, S. Sasaki, Recognition of DNA with Cu^{2+} -Mediated Assembly of the Minor Groove Binders, 第 32 回反応と合成の進歩シンポジウム, 広島, 2006 年 12 月
2. 河野杏子, 鬼塚和光, 渡邊恭一, 佐々木茂貴, マイケル付加反応によるペリヒドロキシアントラセン骨格の効率的合成法, 第 32 回反応と合成の進歩シンポジウム, 広島, 2006 年 12 月
3. 熊谷康顕、相川啓佑、山崎裕一、関野正樹、上野照剛、片岡一則、Gd-DTPA 内包有機無機ハイブリッド型高分子ミセルの MRI 用造影剤としての可能性、第 28 回日本バイオマテリアル学会大会、アルカディア市ヶ谷、東京、2006 年 11 月 27 日
4. 永次 史, 中山静香, 佐々木茂貴, 細胞内遺伝子配列特異的 Drug Releasing System の開発, 第 16 回アンチセンスシンポジウム, 京都, 2006 年 11 月
5. 稲生靖、田中実、西山伸宏、片岡一則、斎藤延人、藤堂具紀、悪性神経膠腫の化学療法の現状と次世代開発、第 65 回日本脳神経外科学会総会、国立京都国際会館、2006 年 10 月 18 日
6. 稲生靖、西山伸宏、片岡一則、藤堂具紀、高分子ナノミセルを用いた悪性脳腫瘍の新化学療法の開発、第 65 回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、2006 年 9 月 30 日
7. 熊谷康顕、相川啓佑、今井豊、山崎裕一、関野正樹、上野照剛、片岡一則、環境応答性を有する有機-無機ハイブリッド型 Gd-DTPA 内包リン酸カルシウム高分子ミセルの MRI 用造影剤としての評価、第 55 回高分子討論会、富山大学五福キャンパス、2006 年 9 月 22 日
8. 神保琢夫、高江誓詞、山崎裕一、片岡一則、表層に Lactose を導入した PEG 化金ナノ粒子における PEG 鎖長-レクチン認識能相関の SPR による解析、第 55 回高分子討論会、富山大学五福キャンパス、2006 年 9 月 22 日
9. 浅野俊策、宮田完二郎、西山伸宏、山崎裕一、片岡一則、側鎖に各種カチオン性基を導入し

- たポリアスパルタミド型遺伝子ベクターの調製と遺伝子キャリアとしての機能評価、第 55 回高分子討論会、富山大学五福キャンパス、2006 年 9 月 22 日
10. 比木茂寛、石井武彦、山崎裕一、片岡一則、アジド基を末端に有する新規二官能性反応性 PEG の合成とその応用、第 55 回高分子討論会、富山大学五福キャンパス、2006 年 9 月 22 日
 11. 塩谷知範、土井元良、長田健介、山崎裕一、片岡一則、無細胞系でみる DNA 凝縮と遺伝子発現活性との相関、第 55 回高分子討論会、富山大学五福キャンパス、2006 年 9 月 21 日
 12. 岸智之、Joon-Sik Park、岸村顕広、片岡一則、異種両末端官能基を有するポリ(2-オキサゾリン)ブロック共重合体の精密合成と温度応答挙動の評価、第 55 回高分子討論会、富山大学五福キャンパス、2006 年 9 月 21 日
 13. 青柳和宏、宮田完二郎、大庭誠、西山伸宏、山崎裕一、片岡一則、標的指向性と還元環境に応答する架橋を導入した遺伝子ベクターの調製と機能評価、第 55 回高分子討論会、富山大学五福キャンパス、2006 年 9 月 21 日
 14. 土井元良、塩谷知範、長田健介、山崎裕一、片岡一則、PEG-PLL ブロック共重合体が誘起するプラスミド DNA の規則的断片化、第 55 回高分子討論会、富山大学五福キャンパス、2006 年 9 月 21 日
 15. 大石基、西山信宏、位高啓史、高木基樹、嶋本顕、古市泰宏、片岡一則、長崎幸夫、PEG-siRNA コンジュゲート型ポリイオンコンプレックスミセルによる癌細胞の増殖抑制評価、第 22 回日本 DDS 学会、東京、2006 年 7 月 7 日
 16. 河野杏子、鬼塚和光、渡邊恭一、佐々木茂貴、ルイス酸触媒を用いたペリヒドロキシアントラセノン骨格の合成、第 17 回萬有仙台シンポジウム、仙台、2006 年 6 月
 17. 中川 治、小野沙弥香、辻本 朗、佐々木茂貴、8-Oxoguanosine 特異的認識能を有する 8-oxoG-clamp の開発、日本ケミカルバイオロジー研究会 第 1 回年会、東京、2006 年 5 月
 18. 河野杏子、鬼塚和光、渡邊恭一、佐々木茂貴、ルイス酸触媒を用いたペリヒドロキシアントラセノン骨格の合成、第 16 回萬有福岡シンポジウム、福岡、2006 年 5 月
 19. 松本慎哉、平瀬匠、石井武彦、長崎幸夫、PEG/ポリアミンブロック共重合体修飾基板における DNA 鎖相互作用の検出 1 ホスト・ゲスト化学シンポジウム つくば 2006 年 5 月 29 日
 20. 平瀬匠、長崎幸夫、最表面にメルカプト基を有する PEG ブラシ表面の構築とタンパク質相互作用検出への展開 第 1 回 ホスト・ゲスト化学シンポジウム つくば国際会議場 2006 年 5 月 29 日
 21. 吉富徹、古性均、大石基、長崎幸夫、水中分散安定したポリエチレングリコール修飾量子ドットの創製 第 1 回 ホスト・ゲスト化学シンポジウム つくば国際会議場 2006 年 5 月 29 日
 22. 中西政崇、張祐銅、大庭誠、山崎裕一、片岡一則、Poly(β -benzyl-L-aspartate)側鎖の定量的アミノリシス反応機構の解析、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 26

日

23. 本多正樹、竹岡敬和、関隆広、片岡一則、インバースオパール構造を鋳型としたグルコース感応ゲルによる分子認識、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 26 日
24. 佐藤容司、松元亮、小俣力也、山崎裕一、吉田亮、片岡一則、局所的な光重合法を用いたグルコース応答性流量制御システムの構築、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 26 日
25. 青柳和宏、宮田完二郎、大庭誠、西山伸宏、山崎裕一、片岡一則、環状 RGD ペプチドリガンドとジスルフィド架橋を有する遺伝子ベクターの創製、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 25 日
26. 松浦哲也、Horacio Cabral、中西政崇、山崎裕一、片岡一則、分岐型ポリエチレングリコール-ポリグルタミン酸ブロック共重合体を用いた制癌剤 DACHPt 内包高分子ミセルの調製及び評価、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 25 日
27. Arnida, N. Nishiyama, W.-D. Jang, Y. Yamasaki, K. Kataoka、Novel ternary complex of triblock copolymer, pDNA and DPc photosensitizer for light-directed gene transfer、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 25 日
28. 塩谷知範、土井元良、長田健介、山崎裕一、片岡一則、PEG-b-PLL/pDNA PIC ミセルにおける DNA 凝縮と遺伝子発現との相関 無細胞タンパク質発現系による評価、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 25 日
29. 岸智之、Joon-Sik Park、岸村顕宏、山崎裕一、片岡一則、温度応答性オキサゾリンの重合及び会合体の形成、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 25 日
30. 高江誓詞、宮田完二郎、西山伸宏、山崎裕一、片岡一則、還元環境応答性ブロック共重合体による機能性遺伝子キャリアの創製、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 25 日
31. 小出彩、岸村顕広、長田健介、山崎裕一、片岡一則、高分子コンテナ機能を有する超分子中空構造体 PICsome、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 25 日
32. Muri Han、Younsoo Bae、西山伸宏、片岡一則、がん細胞スフェロイドを用いたポリアミノ酸ブロックカチオンマーポリプレックスミセルの遺伝子発現性機能評価、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 25 日
33. 浅野俊策、宮田完二郎、西山伸宏、山崎裕一、片岡一則、側鎖に各種カチオン性基を導入したポリアスパルタミド型遺伝子ベクターの調製、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 25 日
34. 太田雅望、熊谷康顕、今井豊、Younsoo Bae、山崎裕一、関野正樹、上野照剛、金子英司、下

- 門頭太郎、片岡一則、マグネタイト微粒子を内包する PEG-ポリアミノ酸ブロック共重合体ミセルの調製と MRI 用造影剤への展開、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 25 日
35. 比木茂寛、山崎裕一、片岡一則、新規末端反応性 PEG の合成とスターポリマーへの展開[2]、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 25 日
36. 藤縄義明、内田勝美、長崎幸夫、片岡一則、矢島博文、温度応答性ポリマーの体積相転移挙動を利用した表面プラズモン共鳴測定装置センサーチップの新規表面設計、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 25 日
37. 千田司、内田勝美、林寿人、長崎幸夫、片岡一則、矢島博文、トランスフェリンを修飾した刺激応答性ナノゲル粒子の薬物キャリアとしての機能評価、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 25 日
38. 林寿人、飯島道弘、片岡一則、長崎幸夫、抗癌剤ドキソルビシン内包刺激応答性ナノゲル粒子の細胞内における薬物放出挙動評価、第 55 回高分子年次大会、名古屋国際会議場、2006 年 5 月 25 日
39. 中津原均、飯島道弘、長崎幸夫、末端反応性ポリエチレングリコールによるフラーレンの機能化と応用 第55回 高分子学会年次大会 名古屋国際会議場 2006 年 5 月 25 日
40. 宮川直己、林寿人、佐倉武司、長崎幸夫、白金コロイド固定化 pH 応答性ナノゲル粒子の調製と評価 第55回 高分子学会年次大会 名古屋国際会議場 2006 年 5 月 25 日
41. 石井志郎、吉永健二、飯島道弘、長崎幸夫、酵素・プロドラッグ療法を目指した金ナノ粒子・酵素／PEG 複合体の創製と評価 第55回 高分子学会年次大会 名古屋国際会議場 2006 年 5 月 25 日
42. 林寿人、飯島道弘、片岡一則、長崎幸夫、抗癌剤ドキソルビシン内包刺激応答性ナノゲル粒子の細胞内における薬物放出挙動評価 第55回 高分子学会年次大会 名古屋国際会議場 2006 年 5 月 25 日
43. 飯島道弘、石川絵梨子、山中千栄子、長崎幸夫、イオン性セグメントを有するブロックポリマーの合成と応用 第55回 高分子学会年次大会 名古屋国際会議場 2006 年 5 月 25 日
44. 市野正洋、長崎幸夫、バイオアッセイを目的とした細胞マイクロアレイシステムのための PEG ハイドロゲルパターン化表面の構築と機能評価 第 55 回 高分子学会年次会 名古屋国際会議場 2006 年 5 月 25 日
45. 石川博子、飯島道弘、西尾圭史、大石基、長崎幸夫、耐熱性および分散安定性を有する酵素担持シリカナノ粒子の設計、第 55 回 高分子学会年次会 名古屋国際会議場 2006 年 5 月 25 日

46. 遠藤格, 平瀬匠, 松本睦良, 長崎幸夫. PEG ブラシを有する温度応答性バイオインターフェースの設計と評価 第 55 回 高分子学会年次会 名古屋国際会議場 2006 年 5 月 25 日
47. 中山慶一, 大石基, 辰市洋祐, 長崎幸夫. 刺激応答性 PEG-ポリアミンブロック共重合体と荷電性リポソームの調整 第 55 回 第 55 回高分子学会年次会 名古屋(国際会議場) 2006 年 5 月 25 日
48. 吉富徹 古性均, 大石基, 長崎幸夫. 生体環境下で機能するポリエチレングリコール修飾量子ドットの構築 第4回 ナノ学会 京都大学 2006 年 5 月 20 日
49. 大石基, 西山伸宏, 位高啓史, 高木基樹, 嶋本顕, 古市泰宏, 片岡一則, 長崎幸夫. 肝がんスフェロイドを用いた PEG-siRNA コンジュゲート型 PIC ミセルの評価 第 6 回 遺伝子・デリバリー研究会第 6 回シンポジウム, 福岡, 2006 年 5 月 18 日
50. Younsoo Bae, 狩野光伸, 宮園浩平, 片岡一則, 高分子ナノキャリアと TGF- β シグナル阻害を併用した難治性固形癌の治療、第 2 回クラスター会議、東京大学、2006 年 4 月 21 日
51. 仲原隆介, 井上香織, 森 さやか, 永次 史, 佐々木茂貴, ハイブリッド形成により酵素活性をスイッチングするインテリジェント人工核酸の開発, 第 126 年会日本薬学会, 仙台, 2006 年 3 月
52. 中川 治, 小野沙弥香, 辻本 朗, 佐々木茂貴, 多点水素結合部位を持つ 8-oxoguanosine 特異的認識分子の開発, 第 126 年会日本薬学会, 仙台, 2006 年 3 月
53. 小出彩, 岸村顕広, 長田健介, 山崎裕一, 片岡一則, 反対荷電性ブロックコポリマーからなる高分子中空構造体 PICsome の構築とその高分子内包機能性、富士裾野 21 世紀フォーラム、富士教育研修所、2006 年 1 月 27 日
54. 佐久間浩史, 平瀬匠, 山下俊, 鶴田禎二, 長崎幸夫. 光反応プローブ法を用いた pH 応答性ハイドロゲルの内部ネットワークの評価, 第 17 回 高分子ゲル研究討論会, 東京, 2006 年 1 月 18 日
55. 平瀬匠, 石井武彦, 長崎幸夫自由末端にメルカプト基を有する PEG ブラシ表面の構築とタンパク質固定化表面への展開, 第 16 回 日本 MRS 学術シンポジウム, 御茶ノ水, 2005 年 12 月 10 日
56. 内田太郎, 長崎幸夫. Modification of PDMS Surface By PEG/Polycation Block Copolymer For High Performance Microfluidics, 第 16 回 日本 MRS 学術シンポジウム, 御茶ノ水, 2005 年 12 月 9 日
57. 石井志郎, 吉永健二, 飯島道弘, 長崎幸夫. 酵素/PEG 表面を有する金コロイドの設計, 第 16 回 日本 MRS 学術シンポジウム, 御茶ノ水, 2005 年 12 月 10 日
58. 松本慎哉, 浅川亮介, 長崎幸夫. DNA の高効率センシングのための PEG/DNA 混合接合鎖表面, 第 16 回 日本 MRS 学術シンポジウム, 御茶ノ水, 2005 年 12 月 10 日

59. 大庭誠、赤木大輔、西山伸宏、宮田哲郎、高戸毅、片岡一則、小山博之、血管疾患への遺伝子治療を目指した遺伝子デリバリーシステムの創製、第27回日本バイオマテリアル学会、京都テルサ、2005年11月28日
60. 里見智美、上野耕治、高山剛、谷口彰良、小林尚俊、田中順三、片岡一則、大塚英典、PEG系高分子を用いた細胞接着制御表面の創製、第27回日本バイオマテリアル学会、京都テルサ、2005年11月28日
61. Horacio Cabral, Nobuhiro Nishiyama, Kazunori Kataoka, Folate-conjugated platinum drug-loaded polymeric micelles designed to target cancer cell surface specific ligand、第27回日本バイオマテリアル学会、京都テルサ、2005年11月28日
62. 熊谷康顕、今井豊、Younsoo Bae、山崎裕一、金子英司、下門顕太郎、片岡一則、腫瘍集積性MRI用造影剤の新たな展開：鉄内包高分子ミセルの開発、第27回日本バイオマテリアル学会、京都テルサ、2005年11月28日
63. 赤木大輔、大庭誠、小山博之、西山伸宏、宮田哲郎、重松宏、名川弘一、片岡一則、血管外科治療における高分子ナノミセルを用いた遺伝子治療システムの基礎的検討、第27回日本バイオマテリアル学会、京都テルサ、2005年11月28日
64. 大石基、西山伸宏、位高啓史、片岡一則、長崎幸夫、ラクトース基を有するPEG-siRNAコンジュゲート型PICミセルによるsiRNAのピンポイントデリバリー、第27回日本バイオマテリアル学会、京都テルサ、2005年11月28日
65. 福島重人、西山伸宏、宮田完二郎、金山直樹、位高啓史、Younsoo Bae、大庭誠、山崎裕一、片岡一則、高分子ミセル型遺伝子キャリアのためのブロック共重合体の分子設計、第14回ポリマー材料フォーラム、タワーホール船堀、2005年11月16日
66. 永次 史, Ali Md. Monsur, 大石 基, 長崎幸夫, 片岡一則, 佐々木茂貴, ハイブリッド形成にシンクロナイズした細胞内クロスリンク反応検出に向けた検討, 第15回アンチセンスシンポジウム, 群馬, 2005年11月
67. 青木絵里子, 谷口陽祐, 中村綾子, 佐々木茂貴, 置換芳香環をもつ人工塩基 WNA による3本鎖認識コードの拡張, 第15回アンチセンスシンポジウム, 群馬, 2005年11月
68. 佐久間 浩史, 平瀬 匠, 山下峻, 鶴田禎二, 長崎幸夫. 光反応プローブ法を用いたpH応答性ハイドロゲルの内部ネットワーク評価, 第54回高分子討論会, 山形, 2005年9月22日
69. 中西政崇、張祐銅、大庭誠、山崎裕一、片岡一則、Poly(β -benzyl-L-aspartate)測鎖の定量的アミノリシス反応による機能化とその反応機構解析、第54回高分子討論会、山形大学、2005年9月22日
70. 神保琢夫、高江誓詞、秋山好嗣、大塚英典、山崎裕一、片岡一則、Lactoseを導入したPEG化

- 金ナノ粒子における PEG 鎖長一レクチン認識能相関の SPR 解析、第54回高分子討論会、山形大学、2005 年 9 月 21 日
71. 比木茂寛、山崎裕一、片岡一則、新規末端反応性 PEG の合成とスターポリマーへの展開、第54回高分子討論会、山形大学、2005 年 9 月 21 日
72. 金完起、山崎裕一、片岡一則、二次凝集が DNA と PLL とのコンプレックス形成の熱測定に与える影響、第54回高分子討論会、山形大学、2005 年 9 月 21 日
73. 里見智美、高山剛、谷口彰良、小林尚俊、田中順三、片岡一則、大塚英典、均一粒径を有する軟骨スフェロイドの創製とその機能解析、第54回高分子討論会、山形大学、2005 年 9 月 21 日
74. Arnida, N. Nishiyama, W.D. Jang, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Novel ternary complex of triblock copolymer, pDNA and anionic dendrimer phthalocyanine for photochemical transfection enhancement、第54回高分子討論会、山形大学、2005 年 9 月 21 日
75. 原暁非、山崎裕一、原田敦史、片岡一則、高密度荷電性基をコアに有するミセル型ナノゲルの調製と特性解析、第54回高分子討論会、山形大学、2005 年 9 月 21 日
76. 佐倉武司、網干史子、高橋唯仁、片岡一則、長崎幸夫、IgG 抗体の金ナノ粒子への吸着挙動、第54回高分子討論会、山形大学、2005 年 9 月 21 日
77. 張祐銅、西山伸宏、片岡一則、デンドリマーを用いた光線力学治療及び遺伝子治療、第54回高分子討論会、山形大学、2005 年 9 月 21 日
78. 岸村顕広、小出彩、Joon-sik Park、長田健介、山崎裕一、片岡一則、静電相互作用を形成駆動力とする水溶性超分子中空集合体 PICsome の設計と構築、第54回高分子討論会、山形大学、2005 年 9 月 20 日
79. Joon-sik Park、片岡一則、2-イソプロピル-2-オキサゾリンと 2-エチル-2-オキサゾリンの精密重合による下部臨界共溶温度を広範に制御した単分散ポリオキサゾリン誘導体の合成、第54回高分子討論会、山形大学、2005 年 9 月 20 日
80. 佐藤嘉秀、山田嘉明、高橋唯仁、長崎幸夫、生体環境下で機能する PEG/オリゴカチオン安定化クレイナノ粒子の調製と評価第 49 回 コロイドおよび界面化学討論会、宇都宮、2005 年 9 月 10 日
81. 大庭誠、赤木大輔、西山伸宏、宮田哲郎、高戸毅、片岡一則、小山博之、血管疾患の遺伝子治療を目指した非ウイルス型遺伝子デリバリーシステムの開発、第8回日本組織工学会、赤坂プリンスホテル、2005 年 9 月 1 日
82. 佐久間 浩史、平瀬 匠、山下峻、鶴田禎二、長崎幸夫、光反応プローブ法によるポリサイラミンゲルの内部ネットワーク分布の評価、第 13 回、ゲルワークショップ、箱根、2005 年 8 月 8 日

83. 大石基, 西山伸宏, 位高啓史, 片岡一則, 長崎幸夫. siRNA-PEG コンジュゲート型ポリイオンコンプレックスミセルによる siRNA の細胞内デリバリー, 第 54 回高分子年次会, 横浜, 2005 年 5 月 25 日
84. 中尾上純平, 大石基, 石井武彦, 片岡一則, 長崎幸夫. 細胞内還元環境下で機能するオリゴ核酸・ポリエチレングリコール／ポリアミンブロック共重合体共固定化金ナノ粒子の創製, 第 54 回高分子年次会, 横浜, 2005 年 5 月 25 日
85. 林寿人, 飯島道弘, 長崎幸夫, 片岡一則. 抗癌剤ドキソルビシン内包刺激応答性ナノゲル粒子の高機能薬物キャリアーとしての機能評価, 第 54 回高分子年次会, 横浜, 2005 年 5 月 26 日
86. 平瀬匠, 石井武彦, 片岡一則, 長崎幸夫. 自由末端にメルカプト基を有する PEG ブラシ表面の精密設計とタンパク質センシングへの展開, 第 54 回高分子年次会, 横浜, 2005 年 5 月 25 日
87. 市野正洋, 里美智美, 大塚英典, 平野覚浩, 片岡一則, 長崎幸夫. パターン化細胞培養基板のための表面設計および細胞アレイの機能評価, 第 54 回高分子年次会, 横浜, 2005 年 5 月 25 日
88. 星野裕樹, 石井武彦, 大塚英典, 片岡一則, 長崎幸夫. 機能性 PEG 安定化金ナノ粒子による低分子物質の高感度 SPR センシング, 第 54 回高分子年次会, 横浜, 2005 年 5 月 25 日
89. 大石基, 位高啓史, 西山伸宏, 長崎幸夫, 片岡一則, ラクトースを有する PEG-siRNA コンジュゲート型 PIC ミセルによる遺伝子抑制効果, 第 5 回遺伝子・デリバリー研究会シンポジウム, 東京, 2005 年 5 月 22 日
90. 中尾上純平, 大石基, 石井武彦, 片岡一則, 長崎幸夫. 新規遺伝子キャリアとしてのオリゴ核酸搭載型金ナノ粒子の設計と機能評価, 第 5 回遺伝子・デリバリー研究会シンポジウム, 東京, 2005 年 5 月 22 日
91. Md Monsur Ali, 永次史, 中山静香, 佐々木茂貴, 配列およびシトシン選択的ニトロシル転移反応の開発と1塩基変異を標的とする遺伝子修復への展開, 遺伝子デリバリー研究会記念国際シンポジウム, 東京, 2005 年 5 月
92. 永次史, Md Monsur Ali, 大石基, 長崎幸夫, 片岡一則, 佐々木茂貴, 誘起反応性クロスリンク分子の PIC ミセルによる細胞内導入と選択的アンチセンス効果の実現, 遺伝子デリバリー研究会記念国際シンポジウム, 東京, 2005 年 5 月
93. 中山静香, 永次 史, 佐々木茂貴, ハイブリッド検出のための機能性オリゴヌクレオチドの開発 CREST 研究領域「医療に向けた化学、生物系分子を利用したバイオ素子・システムの創製」領域会議, 東京, 2005 年 5 月

94. 谷口陽祐, 西山伸宏, 片岡一則, 佐々木茂貴, 非天然型3本鎖形成オリゴヌクレオチドとPICミセルを用いた細胞内アンチジーン効果, CREST 研究領域「医療に向けた化学、生物系分子を利用したバイオ素子・システムの創製」領域会議, 東京, 2005 年 4 月
95. 永次 史, Md Monsur Ali, 大石基, 長崎幸夫, 片岡一則, 佐々木茂貴, 機能性核酸を用いた細胞内アンチセンス効果, CREST 研究領域「医療に向けた化学、生物系分子を利用したバイオ素子・システムの創製」領域会議, 東京, 2005 年 4 月
96. 谷口陽祐, 中村綾子, 佐々木茂貴, WNA の芳香環部位修飾による非天然型3本鎖形成配列の拡張, 日本薬学会第 125 会年会, 東京, 2005 年 3 月
97. 森さやか, 永次 史, 佐々木茂貴, 生体内での利用を目指したシトシン選択的クロスリンク剤の開発, 日本薬学会第 125 会年会, 東京, 2005 年 3 月
98. 棚田幹将, 辻田沙織, 佐々木茂貴, 空間認識型 DNA 結合分子の開発に向けた新規ヘキスト2量体の設計と合成, 日本薬学会第 125 会年会, 東京, 2005 年 3 月
99. 永次 史, Md. M. Ali, 大石 基, 長崎幸夫, 片岡一則, 佐々木茂貴, 新規クロスリンク剤を含むオリゴヌクレオチドを用いた効率的アンチセンス効果, 第 14 回アンチセンスシンポジウム, 横浜, 2004 年 12 月
100. 市野正洋, 平野寛浩, 里見智美, 大塚英典, 片岡一則, 長崎幸夫. 細胞アレイを目指したポリエチレングリコールによるパターン化基板の構築, 第15回日本 MRS シンポジウム, 東京, 2004 年 12 月 23 日
101. 平瀬匠, 石井武彦, 片岡一則, 長崎幸夫. 両末端にメルカプト基を有する PEG を用いた表面工学:PEG 鎖による末端にメルカプト基を有する金表面の構築, 第15回日本 MRS シンポジウム, 東京, 2004 年 12 月 23 日
102. 浅川亮介, 石井武彦, 長崎幸夫, 大塚英典, 高橋唯仁, 片岡一則. DNA センシングのための PEG/ポリカチオンブロック共重合体表面の構築, 第15回日本 MRS シンポジウム, 東京, 2004 年 12 月 23 日
103. 石井武彦, 松尾青剛, 大塚英典, 片岡一則, 長崎幸夫. PEG 化金ナノ粒子によってエンハンスされた SPR による低分子化合物の検出, 第15回日本 MRS シンポジウム, 東京, 2004 年 12 月 23 日
104. 大石基, 長崎幸夫, 片岡一則. PEG-siRNA コンジュゲートとポリリジンからなる PIC ミセルによる siRNA の細胞内デリバリー, 第15回日本 MRS シンポジウム, 東京, 2004 年 12 月 23 日
105. 谷口陽介, 中村綾子, 川后祐介, 佐々木茂貴, Effects of 5-Substituted Pyrimidine Nucleoside Bases of WNA on Stability of Triplex DNA, 第 31 回 核酸化学シンポジウム, 東京, 2004 年 11 月

106. Md. M. Ali, 永次 史, 大石 基, 長崎幸夫, 片岡一則, 佐々木茂貴, クロスリンク核酸-PEG
コンジュゲート体の合成と機能評価, 第 31 回核酸化学シンポジウム, 東京, 2004 年 11 月
107. 緒方雄貴, 山田真裕, 永次 史, 佐々木茂貴, 河崎 剛, 盛 健也, トシル体を基質としたクロ
スカップリング反応による 6 位炭素置換プリン誘導体の効率的合成法開発, 第 30 回 反応と合
成の進歩シンポジウム, 札幌, 2004 年 10 月
108. 井本修平, 久保田賢一, 春田剛位, 渡邊恭一, 佐々木茂貴, Olivin の全合成研究と類縁体
の新規 DNA 結合分子への展開, 第 30 回 反応と合成の進歩シンポジウム, 札幌, 2004 年 10
月
109. 小倉敦彦, 姜善哲, 長崎幸夫, 片岡一則. PEG 化半導体ナノ粒子の合成およびその蛍光特
性、第 53 回高分子討論会、北海道、2004 年 09 月 17 日
110. 内田太郎, 勝山吉徳, 市川直明, 大益史弘, 一木隆載, 長崎幸夫, 片岡一則. ヘテロ二官
能性オリゴカチオン PEG 修飾磁性粒子によるタンパク質のアフィニティー分離、第 53 回高分子
討論会、北海道、2004 年 09 月 17 日
111. 内田勝美, 長崎幸夫, 加藤美紀, 高橋唯仁, 片岡一則. ヘテロ二官能性ポリエチレングリコー
ルによるバイオナノインターフェイスの構築とその機能、第 53 回高分子討論会、北海道、2004 年
09 月 16 日
112. 勝山吉徳, 高橋唯仁, 長崎幸夫, 片岡一則. 新規 Oligoamine-PEG を用いたタンパクの非特
異吸着抑制表面の構築と評価、第 53 回高分子討論会、北海道、2004 年 09 月 16 日
113. 中尾上純平, 大石基, 石井武彦, 長崎幸夫, 片岡一則. 新規 DNA ベクターを目指した
PEG-b-ポリカチオン DNA 共固定型金ナノ粒子の設計、第 53 回高分子討論会、北海道、2004
年 09 月 15 日
114. 勝山吉徳, 小林宏, 城村友子, 高橋唯仁, 長崎幸夫, 片岡一則. ヘテロ二官能性 PEG を用
いたタンパク質非特異吸着抑制能を有する免疫診断用磁性粒子の創製と評価、第 53 回高
分子年次会、神戸、2004 年 05 月 27 日
115. 石井武彦, 長崎幸夫, 大塚英典, 片岡一則. PEG-b-ポリアミン/DNA 共固定金コロイドの調
製とその応用、第 53 回高分子年次会、神戸、2004 年 05 月 27 日
116. 内田勝美, 長崎幸夫, 加藤美紀, 高橋唯仁, 大塚英典, 片岡一則. PEG ブラシ固定化 SPR
センサーチップによる生体分子相互作用の速度論的解析、第 53 回高分子年次会、神戸、2004
年 05 月 27 日
117. 市野正洋, 伊藤徳之, 大塚英則, 長崎幸夫, 片岡一則. シラノール基を有する PEG 誘導体
によるガラス表面処理とパターン化基板への応用、第 53 回高分子年次会、神戸、2004 年 05 月 27
日

118. 大石基, 鶴田楨二, 片岡一則, 長崎幸夫. pH 応答性ポリエチレングリコール／ポリサイラミン／ポリ(2-ジメチルアミノエチルメタクリレート)トリブロック共重合体の合成と標的指向性遺伝子ベクターとしての評価、第53回高分子年次会、神戸、2004 年 05 月 27 日
119. 飯島道弘, 渡辺明子, 矢野文子, 林寿人, 長崎幸夫, 片岡一則. 種々ポリマー存在下における酵素活性評価、第53回高分子年次会、神戸、2004 年 05 月 26 日
120. 飯島道弘, 加藤理絵, 山中千栄子, 長崎幸夫, 片岡一則. 温度応答性セグメントを有するブロックポリマーの合成と応用、第53回高分子年次会、神戸、2004 年 05 月 26 日
121. 飯島道弘, 歌田育也, 長崎幸夫, 片岡一則. PEG 鎖を有するイオン性グラフトポリマーの合成と酵素工学への応用、第53回高分子年次会、神戸、2004 年 05 月 26 日.
122. 佐倉武司, 高橋唯仁, 片岡一則, 長崎幸夫, ポリエチレングリコール誘導体ー白金ナノコンポジットの合成とその活性、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 27 日
123. 佐藤容司, 松元亮, 山崎裕一, 江畑将也, 吉田亮, 高井まどか, 片岡一則, フェニルボロン酸基含有グルコース応答性ゲルを用いたケミカルパイプの構築、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 26 日
124. 平野覚浩, 池谷武志, 渋谷徹, 大塚英典, 鈴木聡, 絵野沢伸, 山崎裕一, 長崎幸夫, 片岡一則, 光リソグラフィによる肝細胞アレイの構築と高次機能維持の評価、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 26 日
125. 市野正洋, 里見智美, 大塚英典, 平野覚浩, 片岡一則, 長崎幸夫, パターン化細胞培養基板のための表面設計および細胞アレイの機能評価、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 26 日
126. 星野裕樹, 石井武彦, 大塚英典, 片岡一則, 長崎幸夫, 機能性 PEG 安定化金ナノ粒子による低分子物質の高感度 SPR センシング、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 26 日
127. 神保琢夫, 高江誓詞, 秋山好嗣, 大塚英典, 山崎裕一, 片岡一則, 表層にラクトースを有する PEG 化金ナノ粒子のレクチン認識能と PEG 鎖長の関係、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 26 日
128. 平瀬匠, 石井武彦, 長崎幸夫, 片岡一, 則自由末端にメルカプト基を有する PEG ブラシ表面の精密設計とタンパク質センシングへの展開、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 26 日
129. 金完起, 山崎裕一, 片岡一則, PEG - PLL によって誘起される DNA 凝縮に伴う熱力学変数の等温滴定による測定とその特性解析、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 26 日

130. 長田健介、山崎裕一、片岡一則、PEG-PLL ブロック共重合体が誘起するプラスミド DNA の規則的フラグメンテーション-DNA 凝縮におけるコンプレックスのチャージ比依存性-、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 26 日
131. 吉永健二、石井武彦、高橋唯仁、飯島道弘、片岡一則、長崎幸夫、ナノ酵素複合体の調整と評価、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 25 日
132. 原暁非、山崎裕一、片岡一則、原田敦史、コア架橋により安定化したリゾチーム内包ポリオンコンプレックスミセルの酵素活性の評価、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 25 日
133. 熊谷康顕、今井豊、山崎裕一、浅野哲一、金子英司、下門顕太郎、片岡一則、鉄微粒子内包型高分子ミセルの腫瘍集積性 MRI 用造影剤としての評価、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 25 日
134. 西山伸宏、張祐銅、赤木彩、井上裕治、柳靖雄、玉置泰裕、片岡一則、光選択的遺伝子導入のためのナノ DDS の創製(2)、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 25 日
135. Horacio Cabral, Nobuhiro Nishiyama, Kazunori Kataoka, Preparation of dichloro(1,2-diaminocyclohexane) platinum(II) (DACHPt)-loaded polymeric micelles and their biological features、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 25 日
136. Younsoo Bae、張祐銅、西山伸宏、片岡一則、癌腫瘍標的治療を目的とする葉酸装着型細胞内環境応答性超機能化高分子ミセル薬剤キャリアーの調整、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 25 日
137. 林寿人、長崎幸夫、飯島道弘、片岡一則、抗癌剤ドキソルビシン内包刺激応答性ナノゲル粒子の高機能薬物キャリアーとしての機能評価、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 25 日
138. Joon-sik Park、山崎裕一、片岡一則、温度応答性ポリ(2-イソプロピル-2-オキサゾリン)鎖を表面に有するポリイオンコンプレックス(PIC)ミセルの調製と特性評価、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 25 日
139. 比木茂寛、山崎裕一、片岡一則、主鎖に酸開裂型官能基を有するポリエチレングリコール-ポリアミン酸ブロック共重合体の合成、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 25 日
140. 比木茂寛、山崎裕一、片岡一則、ポリエチレングリコールとポリアミン酸から成るY字型ブロック共重合体の合成、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 25 日
141. 福島重人、宮田完二郎、西山伸宏、金山直樹、位高啓史、山崎裕一、片岡一則、種々の構造

- のトリブロック共重合体の合成と遺伝子キャリアとしての性能、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 25 日
142. 高江誓詞、秋山好嗣、西山伸宏、山崎裕一、片岡一則、主鎖にジスルフィド結合を有するポリエチレングリコール-ポリカチオンブロック共重合体の合成と遺伝子ベクターへの展開、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 25 日
143. 中村秀昭、宮田完二郎、柿澤資訓、山崎裕一、片岡一則、細胞内還元環境応答型アンチセンス核酸内包ポリイオンコンプレックスミセルの構築及び機能評価、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 25 日
144. 宮田完二郎、福島重人、西山伸宏、金山直樹、山崎裕一、片岡一則、高分子ミセル型遺伝子キャリアの遺伝子導入におけるカチオン性高分子の荷電密度の効果、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 25 日
145. 西山伸宏、位高啓史、金山直樹、福島重人、宮田完二郎、張祐銅、鄭雄一、山崎裕一、片岡一則、効率的な遺伝子導入と低毒性を実現する新規ポリエチレングリコール-ポリカチオンブロック共重合体 (PEG - DET) の機能評価、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 25 日
146. 福島重人、金山直樹、宮田完二郎、YounsooBae、中西政崇、張祐銅、西山伸宏、山崎裕一、片岡一則、エステル-アミド交換法による遺伝子キャリア用ポリマーの合成、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 25 日
147. 中尾上純平、大石基、石井武彦、片岡一則、長崎幸夫、細胞内還元環境下で機能するオリゴ核酸・ポリエチレングリコール/ポリアミンブロック共重合体共固定化金ナノ粒子の創製、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 25 日
148. 浅野俊策、片岡一則、山崎裕一、宮田完二郎、各種カチオン性基を測鎖に導入したポリアスパルタミド誘導体とプラスミド DNA から形成されるポリプレックス型遺伝子ベクターの調整とその遺伝子導入効率の評価、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 25 日
149. 大石基、西山伸宏、位高啓史、片岡一則、長崎幸夫、siRNA-PEG コンジュゲート型ポリイオンコンプレックスミセルによる siRNA の細胞内デリバリー、第54回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2005 年 5 月 25 日
150. 位高啓史、金山直樹、大庭伸介、亀倉暁、鄭雄一、川口浩、中村耕三、片岡一則、細胞機能制御、分化誘導に応用可能なインテリジェント遺伝子デリバリーシステム、遺伝子・デリバリー研究会 5 周年記念国際シンポジウム、東京大学、2005 年 5 月 21 日
151. 佐倉武司、高橋唯仁、片岡一則、長崎幸夫、ピロール-2-カルボン酸を用いた金ナノ粒子の合成とその粒子成長過程、ナノ学会第3回大会、仙台市民会館、2005 年 5 月 10 日

152. 大石基, 佐々木茂貴, 長崎幸夫, 片岡一則. 標的指向性基を有するPEG-オリゴDNAコンジュゲートの合成とPICミセルの調製、第4回遺伝子・デリバリー研究会シンポジウム、京都、2004年05月10日
153. 佐倉武司、高橋唯仁、片岡一則、長崎幸夫、ポリエチレングリコール誘導体-白金ナノコンポジットの合成とその活性酸素除去特性、ナノ学会第3回大会、仙台市民会館、2005年5月8日
154. 大庭誠、西山伸宏、小山博之、片岡一則、RGDペプチドリガンドを用いたポリイオンコンプレックスへの標的指向性の付与、科学技術振興機構CREST平成17年度領域会議(研究領域「医療に向けた化学・生物系分子を利用したバイオ素子・システムの創製」)、日本科学未来館、東京、2005年4月25日
155. 長田健介、山崎裕一、片岡一則、PEG-PLLブロック共重合体が誘起するプラスミドDNAの構造転移、科学技術振興機構CREST平成17年度領域会議(研究領域「医療に向けた化学・生物系分子を利用したバイオ素子・システムの創製」)、日本科学未来館、東京、2005年4月25日
156. 張祐銅、西山伸宏、片岡一則、デンドリマー型光増感剤ミセルを用いたPDT治療、科学技術振興機構CREST平成17年度領域会議(研究領域「医療に向けた化学・生物系分子を利用したバイオ素子・システムの創製」)、日本科学未来館、東京、2005年4月25日
157. 西山伸宏、張祐銅、片岡一則、部位選択的遺伝子導入のための光応答型ナノ構造デバイスの創製、科学技術振興機構CREST平成17年度領域会議(研究領域「医療に向けた化学・生物系分子を利用したバイオ素子・システムの創製」)、日本科学未来館、東京、2005年4月25日
158. 比木茂寛、山崎裕一、片岡一則、多機能型PICミセルのためのポリマーの設計と合成、科学技術振興機構CREST平成17年度領域会議(研究領域「医療に向けた化学・生物系分子を利用したバイオ素子・システムの創製」)、日本科学未来館、東京、2005年4月25日
159. Younsoo Bae、張祐銅、西山伸宏、片岡一則、葉酸表面修飾型細胞内pH応答性超機能化高分子ミセル薬剤キャリアの調製及び評価、科学技術振興機構CREST平成17年度領域会議(研究領域「医療に向けた化学・生物系分子を利用したバイオ素子・システムの創製」)、日本科学未来館、東京、2005年4月25日
160. 宮田完二郎、柿澤資訓、福島重人、西山伸宏、山崎裕一、片岡一則、細胞内環境応答性を有する高分子ミセル型遺伝子キャリアの調製と評価、科学技術振興機構CREST平成17年度領域会議(研究領域「医療に向けた化学・生物系分子を利用したバイオ素子・システムの創製」)、日本科学未来館、東京、2005年4月25日
161. 棚田幹將、辻田沙織、前田稔、佐々木茂貴、枝分かれしたDNA構造の特異的認識に向けたLinked DNA Binderの開発、第124回日本薬学会年会、大阪、2004年3月
162. 井本修平、春田剛位、渡辺恭一、佐々木茂貴、抗腫瘍活性を有するクロモマイシンA₃の類延

- 滞合成及び DNA 結合特性評価, 第 124 回 日本薬学会年会, 大阪, 2004 年 3 月
163. 川后祐介, 谷口陽祐, 中村綾子, 児玉恵一, 佐々木茂貴, ハロゲン化塩基を有する WNA 誘導体の非天然型 3 本鎖形成への効果, 第 124 回 日本薬学会年会, 大阪, 2004 年 3 月
164. 児玉恵一, 中村綾子, 谷口陽祐, 川后祐介, 佐々木茂貴, 置換方向環を持つビシクロ型人工塩基による 3 本鎖 DNA 形成, 第 124 回日本薬学会年会, 大阪, 2004 年 3 月
165. 春田剛位, 渡辺恭一, 井本修平, 佐々木茂貴, Olibin の全合成研究, 第 124 回日本薬学会年会, 大阪, 2004 年 3 月
166. 永次 史, 末永安司, 佐々木茂貴, 中性条件下で作用する 3 本鎖形成クロスリンク剤の設計と合成, 第 13 回アンチセンスシンポジウム, 大阪, 2003 年 12 月
167. 棚田幹將, 佐々木茂貴, DNA Junction 構造の認識を目指したスパーサーによって連結したマイナーグループ結合分子の設計と評価, 第 1 回生体機能関連化学・バイオテクノロジー部会合同シンポジウム, 熊本, 2003 年 10 月
168. 井本修平, 春田剛位, 渡邊恭一, 藤井哲朗, 佐々木茂貴, DNA 結合分子クロモマイシン A3 の機能発現に必要な最小構造の設計とその評価, 第 1 回生体機能関連化学・バイオテクノロジー部会合同シンポジウム, 熊本, 2003 年 10 月
169. 葉山哲也, 秋山好嗣, 佐々木茂貴, 長崎幸夫, 片岡一則, ジスルフィド結合型ブロック共重合体 (ポリエチレングリコール-アンチセンス DNA) の合成と環境応答性遺伝子ベクターへの展開, 第 52 回高分子討論会, 山口, 2003 年 9 月 25 日
170. 中村秀明, 宮田完二郎, 柿澤資訓, 片岡一則, 電荷密度増加による安定性向上を目指した環境応答性架橋を有するアンチセンス DNA 内包ポリイオンコンプレックスミセルの構築と機能評価, 高分子討論会, 山口, 2003 年 9 月 25 日
171. 井本修平, 春田剛位, 渡邊恭一, 前田稔, 佐々木茂貴, 天然物 Chromomycin A3 のアグリコン部全合成研究と類似体の DNA 結合特性評価, 日本薬学会第 123 回, 長崎, 2003 年 3 月
172. 永次史, 曾我純子, 末永安司, 前田稔, 佐々木茂貴, 生理的条件下で作用する 3 本鎖形成クロスリンク剤の設計, 日本薬学会第 123 回, 長崎, 2003 年 3 月
173. 棚田幹將, 前田稔, 佐々木茂貴, DNA の離れた部位を認識するマイナーグループ結合分子の開発, 日本薬学会第 123 回, 長崎, 2003 年 3 月
174. 谷口陽祐, 児玉恵一, 川后祐介, 高橋亮, 前田稔, 佐々木茂貴, 新規 WNA 誘導体による安定かつ特異的な非天然型 3 本鎖形成, 日本薬学会第 123 回, 長崎, 2003 年 3 月
175. Md. Monsur Ali, 永次 史, 山本文彦, 前田稔, 佐々木茂貴, 2-amino-6-vinylpurine 誘導体の放射、スピン、蛍光、ペプチドコンジュゲート合成への応用, 第 29 回核酸シンポジウム, 京都, 2002 年 11 月

176. 谷口陽祐, 高橋亮, 兒玉恵一, 川后祐介, 前田稔, 佐々木茂貴, WNA 誘導体を組み込んだ TFO による TA インターラプティングサイトを含む非天然型3本鎖の選択的認識, 第 29 回核酸シンポジウム, 京都, 2002 年 11 月
177. Montree Jaturanpinyo, Atsushi Harada, Kazunori Kataoka, Influence of charge property of enzymes on the formation of polyion complex micelles entrapping enzyme in the core, 第 51 回高分子討論会、九州工業大学戸畑キャンパス、2002 年 10 月 2 日
178. 岡崎総一郎、西山伸宏、宮本政樹、片岡一則、制癌剤シスプラチン内包高分子ミセル型ドラッグキャリアーの物理化学的及び生物学的評価、第 51 回高分子討論会、九州工業大学戸畑キャンパス、2002 年 10 月 2 日
179. 井本修平, 春田剛位, 前田稔, 佐々木茂貴, クロモマイシン A₃ のモデル化合物による金属イオン依存的な DNA 結合の実現, 第 17 回生体機能関連, 大阪, 2002 年 9 月
180. 谷口陽祐, 佐々木茂貴, 永次 史, 前田 稔, W-Shape 構造の新しい核酸誘導体の合成と非天然型3本鎖形成の評価, がん分子標的治療研究会総会, 札幌, 2002 年 6 月
181. 永野寛、原田敦史、片岡一則、PIC ミセルの光架橋による安定化とその物性評価、第 51 回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2002 年 5 月 29 日
182. 宮田完二郎、柿澤資訓、原田敦史、片岡一則、還元環境に応答する架橋を導入したプラスミド DNA 内包ポリイオンコンプレックスの構築とその機能に及ぼすポリマー組成の効果、第 51 回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2002 年 5 月 29 日
183. 原暁非、原田敦史、片岡一則、酵素内包ポリイオンコンプレックスミセルの安定化[1]-ブロック共重合体末端への疎水基導入効果一、第 51 回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2002 年 5 月 29 日
184. 福島重人、呂偉豪、原田敦史、片岡一則、エステル-アミド交換法による新規ポリエチレングリコール-ポリカチオンブロック共重合体の合成と DNA キャリアーとしての応用、第 51 回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2002 年 5 月 29 日
185. 高江誓詞、秋山好嗣、大塚英典、長崎幸夫、片岡一則、表層にラクトースを有する PEG 化金ナノ粒子の調製とレクチン認識に対するリガンド密度効果、第 51 回高分子学会年次大会、パシフィコ横浜、2002 年 5 月 29 日
186. 棚田幹将, 柴田憲宏, 佐々木茂貴, 前田稔, 新規 DNA 結合分子としての Bipyrrrole 誘導体の設計、合成とその DNA 結合評価, 日本薬学会第 122 年会, 千葉, 2002 年 3 月
187. 松山芳久, 永次史, 佐々木茂貴, 前田稔, 塩基配列特異的な3本鎖 DNA 形成クロスリンク反応, 日本薬学会第 122 年会, 千葉, 2002 年 3 月
188. 井本修平, 春田剛位, 佐々木茂貴, 前田稔, クロモマイシン A₃ の DNA 結合分子としての構造

- 最適化, 日本薬学会第 122 年会, 千葉, 2002 年 3 月
189. 山内裕之, 谷口陽祐, 高橋亮, 佐々木茂貴, 前田稔, W-Shape 構造の新しい核酸誘導体の合成と非天然型」3本鎖形成の評価, 日本薬学会第 122 年会, 千葉, 2002 年 3 月
190. Ali Md Monsur, 永次史, 山本文彦, 佐々木茂貴, 前田稔, An approach to [^{18}F]labeled oligonucleotide with the use of 2-amino-6-vinylpurine, 日本薬学会第 122 年会, 千葉, 2002 年 3 月
191. 江原武, 曾我純子, Md. Alam Rowshon, 佐々木茂貴, 前田稔, 固相合成法を用いたテロメラーゼ阻害剤ライブラリーの構築, 日本薬学会第 122 年会, 千葉, 2002 年 3 月

国際会議

- 1.T. Kataoka, M. Tanada, I. Onishi, S. Sasaki, Recognition of DNA with Assembly of Minor Groove Binders Mediated by Metal Complexation, 第 33 回核酸化学シンポジウム, 大阪, 2006 年 11 月
- 2.E. Aoki, Y. Taniguchi, M. Togo, S. Sasaki, Effects of the Modified Aromatic Ring of WNA on Stability of Triplex DNA, 第 33 回核酸化学シンポジウム, 大阪, 2006 年 11 月
- 3.S. Nakayama, F. Nagatsugi, S. Sasaki, Novel drug releasing system triggered by hybridization with target sequence, 第 33 回核酸化学シンポジウム, 大阪, 2006 年 11 月
- 4.Y. Taniguchi, E. Aoki, S. Sasaki, Synthesis and evaluation of triplex forming ability of WNA derivatives with substituted benzene or pyridine unit, 2nd Meeting of the Oligonucleotide Therapeutic Society, New York, 2006 年 10 月
- 5.S. Tsujita, M. Tanada, T. Kataoka, S. Sasaki, An Attempt to Recognition Molecules for Highly-Orderd DNA Structure by Using the Template Effect of DNA Substrate, IS3NA, XVII International Roundtable Bern (Switzerland), 2006 年 9 月
- 6.F. Nagatsugi, S. Nakayama, S. Sasaki, Development of the Novel Drug Releasing System Triggered by Hybridization with Target Sequence, IS3NA, XVII International Roundtable, Bern (Switzerland), 2006 年 9 月
- 7.O. Nakagawa, S. Ono, A. Tsujimoto, Z. Li, S. Sasaki, Selective Fluorescence Detection of 8-Oxoguanosine with 8-oxoG-Clamp, IS3NA, XVII International Roundtable, Bern (Switzerland), 2006 年 9 月
- 8.S. Obika, M. Tomizu, Y. Negoro, T. Osaki, A. Orita, Y. Ueyama, O. Nakagawa, T. Imanishi, Acid-mediated Cleavage of Oligonucleotide P3' N5' Phosphoramidates Triggered by Sequence Specific Triplex Formation, IS3NA, XVII International Roundtable, Bern

(Switzerland), 2006 年 9 月

- 9.S. Ono, A. Tsujimoto, Z. Li, O. Nakagawa, S. Sasaki, Specific Fluorescence Detection of 8-Oxoguanosine with 8-oxoG-clamp, The Fukuoka Symposium, Fukuoka, 2006 年 7 月
- 10.T. Kataoka, M. Tanada, I. Onishi, S. Sasaki, Selective Binding of the Assembly of the Minor Groove Binder to the DNA Mediated by Metal Complexation, The Fukuoka Symposium, Fukuoka, 2006 年 7 月
- 11.F. Nagatsugi, M. M. Ali, S. Nakayama, S. Sasaki, Selective Reaction to the Target Gene Using the Inducible Alkylating System of the Oligonucleotides in the Cell, ICOB-5 & ISCNP-25 Organizing Committee, IUPAC International Conference on Biodiversity and Natural Products, Kyoto, 2006 年 7 月
- 12.H. Tsuchiya, M. Uchiyama, K. Hara, H. Inoue, and H. Harashima, H. Kamiya. New gene correction devices for improved recognition by protein involved in homologous recombination. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, 2006 年 6 月
- 13.T. Masuda, H. Akita, T. Nishio, K. Niikura, A. Kudo, K. Kogure, A. Iwasa, K. Ijio, and H. Harashima. Development of nuclear targeting system of plasmid DNA; Impact of sugar display on the surface of lipid envelope. The 9th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, Baltimore (USA), 2006 年 6 月
- 14.H. Hatakeyama, H. Akita, K. Kogure, M. Oishi, Y. Nagasaki, H. Kobayashi, H. Kikuchi, and H. Harashima. Development of novel systemic gene delivery system for cancer therapy with tumor specifically cleavable PEG-lipid The 9th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, Baltimore (USA), 2006 年 6 月
- 15.T. Fujiwara, H. Akita, K. Furukawa, T. Ushida, and H. Harashima. Impact of convective flow on the cellular uptake and transfection activity of lipoplex and adenovirus. The 9th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, Baltimore (USA), 2006 年 6 月
- 16.A. Iwasa, H. Akita, I. A. Khalil, K. Kogure and H. Harashima. Cellular uptake and subsequent intracellular of R8-liposomes introduced at low temperature The 9th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, Baltimore (USA), 2006 年 6 月
- 17.K. Kogure, Y. Nakamura, I.A. Khalil, S. Futaki, and H. Harashima. Significant silencing effect of a multifunctional envelope-type nano device encapsulating antisense oligodeoxynucleotide and double-stranded siRNA. ASGT 9th Annual Meeting, Baltimore, Maryland (USA), 2006 年 6 月

- 18.K. Kogure, Y. Nakamura, I.A. Khalil, S. Futaki, and H. Harashima. Multifunctional envelope-type nano device encapsulating short functional nucleotides for silencing of specific genes. 10th Annual Liposome Research Days Conference, Chapel Hill, North Carolina (USA) 2006 年 5 月
- 19.T. Hirase, T. Ishii, K. Kataoka, Y. Nagasaki. Construction of poly(ethylene glycol) tethered chain surface possessing mercapto group at the distal end for development of protein sensing, Pacificchem 2005, Hawaii (USA), 2005 年 12 月 17 日
- 20.M. Ichino, Y. Nagasaki, Y. Nagasaki. Assembly and Characterization of Cell Spheroid Array Chip, Pacificchem 2005, Hawaii (USA), 2005 年 12 月 17 日
- 21.J. Park, K. Kataoka, Facile control of lower critical solution temperature of thermo-sensitive poly(2-isopropyl-2-oxazoline) (PiPrOx) via well-defined random copolymerization with a hydrophilic comonomer, Pacific Polymer Conference IX (PPC 9), Hawaii, USA, 2005 年 12 月 12 日
- 22.M. Nakanishi, W. -D. Jang, M. Oba, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Mechanism and kinetics of the quantitative aminolysis reaction of poly(β -benzyl L-aspartate)(PBLA), Pacific Polymer Conference IX (PPC 9), Hawaii, USA, 2005 年 12 月 12 日
- 23.A. Kishimura, A. Koide, J. Park, K. Osada, Y. Yamasaki, K. Kataoka, PICsomes: semipermeable carriers based on self-assemblies of oppositely charged block copolymers, Pacific Polymer Conference IX (PPC 9), Hawaii, USA, 2005 年 12 月 12 日
- 24.S. Takae, Y. Akiyama, Y. Yamasaki, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Colloidal-Au Replacement Assay Based on Surface Plasmon Resonance and PEGylated Gold Nanoparticles, 2005 Materials Research Society Fall Meeting, Hynes Convention Center & Sheraton Boston Hotel Boston, MA, 2005 年 11 月 29 日
- 25.A. Koide, A. Kishimura, K. Osada, W. -D. Jang, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Novel polymersome, PICsome, from a pair of oppositely charged block copolymers as micro-/nano-containers of biomacromolecules, 2005 Materials Research Society Fall Meeting, Hynes Convention Center & Sheraton Boston Hotel Boston, MA, 2005 年 11 月 28 日
- 26.A. Hirano, M. Ichino, T. Ikeya, T. Shibuya, S. Suzuki, S. Enosawa, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Developing the effective method for preparing the hepatocyte spheroid array using the photoreactive water-soluble polymers, International Symposium on Surface Science and Nanotechnology, Omiya Sonic City, Saitama, Japan, 2005 年 11 月 14 日
- 27.H. Sakuma, T. Hirase, T. Yamashita, T. Tsuruta, Y. Nagasaki. The gel network of

- poly(silamine) hydrogel monitored by a photo-sensitive probe, 6th , GelSympo2005, Sapporo, 2005 年 10 月 16 日 .
- 28.F. Nagatsugi, S. Mori, Md. Monsur Ali, Y. Ogata, S. Sasaki, Substituent Effects on the In situ Activation of the Double Activated Cross-linking Reaction, 4th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry , Fukuoka, 2005 年 9 月
 - 29.Y. Taniguchi, A. Nakamura, E.Aoki, S. Sasaki, Modification of the aromatic ring of the WNA analogues for expansion of the triplex recognition codes, 4th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry , Fukuoka, 2005 年 9 月
 - 30.W. -D. Jang, N. Nishiyama, K. Kataoka, Anionic dendrimer phthalocyanine incorporated polyion complex micelles with enhanced intracellular photodynamic efficacy, 11th Asian Chemical Congress, University of Korea, 2005 年 8 月 26 日
 - 31.J.S. Park, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Preparation of polyion complex micelles with thermosensitive poly(2-isopropyl-2-oxazoline) segments on surface via the complexation of oppositely-charged block copolymers, The 8th SPSJ International Polymer Conference (IPC 2005), Fukuoka Convention Center, Japan, 2005 年 7 月 29 日
 - 32.A. Koide, K. Osada, Y. Yamasaki, K. Kataoka, The formation of 'PICsome' in aqueous medium oppositely charged block copolymers, The 8th SPSJ International Polymer Conference (IPC 2005), Fukuoka Convention Center, Japan, 2005 年 7 月 29 日
 - 33.K. Osada, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Structural transformation of plasmid DNAs induced by a PEG-PLL block copolymer, The 8th SPSJ International Polymer Conference (IPC 2005), Fukuoka Convention Center, Japan, 2005 年 7 月 29 日
 - 34.Y. Li, W. -D. Jang, N. Nishiyama, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Fabrication of the polyion complexes encapsulating dendrimer porphyrins with generation-dependent physicochemical properties and photodynamic efficacy, The 8th SPSJ International Polymer Conference (IPC 2005), Fukuoka Convention Center, Japan, 2005 年 7 月 29 日
 - 35.T. Ishii, R. Asakawa, K. Uchida, T. Takahashi, K. Kataoka, Y. Nagasaki, PEG/oligoDNA mixed tethered chain surface for high performance DNA sensing, The 8th SPSJ International Polymer Conference (IPC 2005), Fukuoka Convention Center, Japan, 2005 年 7 月 29 日
 - 36.T. Ishii, R. Asakawa, K. Uchida, T. Takahashi, K. Kataoka, Y. Nagasaki. PEG/oligoDNA mixed tethered chain surface for high performance DNA sensing", The 8th SPSJ International Polymer Conference (IPC 2005), Fukuoka, 2005 年 07 月 27 日
 - 37.H. Hayashi, M. Iijima, K. Kataoka, Y. Nagasaki, Stimuli sensitive PEGylated nanogel for

- intelligent drug carrier, The 6th International Conference on Intelligent Materials and Systems ICIM'05, Arcadia Ichigaya Tokyo, Japan, 2005 年 7 月 5 日
38. Md. M Ali, M. Oishi, F. Nagatsugi, N. Uchida, K. Mori, Y. Nagasaki, K. Kataoka, S. Sasaki, Enhanced Intracellular Antisense Activity of Inducible Alkylating Oligonucleotides Encapsulated in PEGylated ODNs-Polyion Complex Micelles, The 6th International Conference on Intelligent Materials and Systems (ICIM '05), Tokyo, 2005 年 7 月
 39. J.S. Park, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Molecular design and characterization of novel polyion complex micelles with thermosensitive poly(2-isopropyl-2-oxazoline) segments on surface, 32nd Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Fontainebleau Hilton, Miami Beach, Florida, 2005 年 6 月 22 日
 40. M. Oishi, Y. Nagasaki, K. Itaka, N. Nishiyama, K. Kataoka, Enhanced RNAi activity of polyion complex micelles composed of poly(L-lysine) and lactosylated poly(ethylene glycol)-siRNA conjugate containing acid-labile linkage, 32nd Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Fontainebleau, Hilton, Miami Beach, Florida, 2005 年 6 月 22 日
 41. H. C. Lorenzo, N. Nishiyama, K. Kataoka, Study of folate-conjugated platinum drug-loaded polymeric micelles designed to target cancer cell surface specific ligand, ESF Research Conferences, Sant Feliu de Guixols, Spain, 2005 年 6 月 21 日
 42. Y. Bae, W. -D. Jang, N. Nishiyama, K. Kataoka, A novel multifunctional polymeric micelle drug carrier for intracellular pH-sensitive drug release and folate-mediated active drug trafficking, 32nd Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Fontainebleau, Hilton, Miami Beach, Florida, 2005 年 6 月 20 日
 43. M. Kumagai, Y. Imai, Y. Yamasaki, T. Asano, E. Kaneko, K. Shimokado, K. Kataoka, Iron nanoparticle incorporated polymeric micelles: Novel MRI contrast agents for nanomedicine, 32nd Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Fontainebleau, Hilton, Miami Beach, Florida, 2005 年 6 月 20 日
F. Nagatsugi, Md. M Ali, S. Nakayama, S. Mori, S. Sasaki, Application of the inducible reactive oligonucleotides in cell chemistry, Gordon Conferences, New Port (USA), 2005 年 6 月
 44. Y. Taniguchi, A. Nakamura, F. Nagatsugi, S. Sasaki, Development of bicyclic nucleoside analogs (WNA) for selective formation of non-natural triplexes and their application as antigene agents, Gordon Conferences, New Port (USA), 2005 年 6 月
 45. M. Oishi, Y. Nagasaki, K. Itaka, N. Nishiyama, K. Kataoka, Enhanced RNAi Activity of Polyion Complex Micelles Composed of Poly(L-lysine) and Lactosylated Poly(ethylene glycol)-siRNA

- Conjugate Containing Acid-Labile Linkage, 32th Controlled Release Society, Miami (USA), 2005 年 6 月 22 日
- 46.M. Oishi, S. Sasaki, Y. Nagasaki, K. Kataoka. Novel Lactosylated Poly(ethylene glycol)-Oligodeoxynucleotide Conjugate through Acid-Labile Linkage for pH-Responsive Receptor-Targeted Oligodeoxynucleotide Delivery System, 31th Controlled Release Society, Hawaii (USA), 2004 年 06 月 14 日
- 47.H. Ochiai, H. Harashima, H. Kamiya. Silencing of plasmid DNA after hydrodynamics-based transfection in mice. The 8th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, St. Louis (USA), 2005 年 6 月
- 48.H. Tsuchiya, H. Harashima, H. Kamiya. Various aspects of the single-stranded DNA fragment-mediated gene correction. The 8th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, St. Louis (USA), 2005 年 6 月
- 49.T. Nakamura, K. Kogure, R. Moriguchi, S. Futaki, M. Fujimuro, H. Yokosawa, T. Seya, and H. Harashima. Development of a novel non-viral DNA vaccine delivering gene into the nucleus of dendritic cells. The 8th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, St. Louis (USA), 2005 年 6 月
- 50.K. Kogure, I.A. Khalil, R. Moriguchi, S. Futaki, and H. Harashima. Development of a non-viral DNA vector multifunctional envelope-type nano device modified with octaarginine peptide. The 8th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, St. Louis (USA), 2005 年 6 月
- 51.S. Chaki, K. Sasaki, K. Kogure, H. Hamada, M. Ueno, S. Futaki, and H. Harashima. Artificial viral-like gene delivery system multifunctional envelope-type nano-device equipped with transferrin and a pH-sensitive fusogenic peptide. The 8th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, St. Louis (USA), 2005 年 6 月
- 52.R. Moriguchi, K. Kogure, H. Akita, S. Futaki, M. Miyagishi, K. Taira, and H. Harashima. A multifunctional envelope-type nano device for the novel gene delivery of siRNA plasmids: optimization of condensing polycations. The 8th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, St. Louis (USA), 2005 年 6 月
- 53.H. Akita, R. Ito, H. Kamiya, K. Kogure, and H. Harashima. Quantitative evaluation of the relationship between efficiency of nuclear transfer of plasmid DNA and transgene expression in individual cell: Consideration of mechanism underlying in the heterogeneity of the transgene expression via artificial vector. The 8th Annual Meeting of the American Society of Gene

- Therapy, St. Louis (USA), 2005 年 6 月
- 54.R. Moriguchi, K. Kogure, H. Akita, S. Futaki, M. Miyagishi, K. Taira, and H. Harashima. A multifunctional envelope-type nano device: a novel gene delivery system for efficient delivery of a siRNA expressing plasmid. International Symposium on Soft-Nanotechnology 2005, Sapporo, 2005 年 6 月
 - 55.H. Ochiai, H. Harashima, and H. Kamiya. Gene silencing of plasmid DNA in nucleus after hydrodynamic administration. International Symposium on Soft-Nanotechnology 2005, Sapporo, 2005 年 6 月
 - 56.Y. Yamada, H. Akita, K. Kogure, H. Kamiya, Y. Shinohara, H. Kobayashi, H. Kikuchi, and H. Harashima. Development of novel mitochondrial macromolecule delivery system. The 32nd Annual Meeting of the Controlled Release Society, Miami (USA), 2005 年 6 月
 - 57.K. Kogure, I.A. Khalil, R. Moriguchi, S. Futaki, and H. Harashima. Development of a non-Viral DNA vector multifunctional envelop-type nano device. The 32nd Annual Meeting of the Controlled Release Society, MiamiBeach, Florida (USA) 2005 年 6 月
 - 58.K. Sasaki, S. Chaki, K. Kogure, H. Hamada, M. Ueno, S. Futaki, and H. Harashima. Development of an artificial viral-like gene delivery system multifunctional envelope-type nano device equipped with transferrin and a pH-sensitive fusogenic peptide. The 32nd Annual Meeting of the Controlled Release Society, MiamiBeach, Florida (USA) 2005 年 6 月
 - 59.F. Nagatsugi, S. Nakayama, Md. M. Ali, S. Sasaki, Development of Sequence-and Base-Specific NO-transfer Reaction, 日韓合同セミナー, Saga, 2004 年 11 月
 - 60.K. Kubota, S. Imoto, T. Haruta, S. Sasaki, Synthetic Studies Towards the Total Synthesis of Olivin, 日韓合同セミナー, Saga, 2004 年 11 月
 - 61.Md. M. Ali, F. Nagatsugi, S. Nakayama, Md. R. Alam, T. Kawasaki, S. Sasaki, Design of highly efficient and selective transfer reaction of nitrosyl group to dC and d^mC resulting in specific deamination, XVI International Roundtable, Minneapolis (USA), 2004 年 9 月
 - 62.Y. Taniguchi, A. Nakamura, Y. Senko, K. Kodama, F. Nagatsugi, S. Sasaki, Expansion of triplex recognition codes by the use of novel bicyclic nucleoside derivatives (WNA), XVI International Roundtable, Minneapolis (USA), 2004 年 9 月
 - 63.K. Kogure, R. Moriguchi, K. Sasaki, S. Futaki, H. Harashima. Development of a non-viral DNA vector multifunctional envelope-type nano device by a lipid film hydration method. Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2004), Kyoto, 2004 年 6 月
 - 64.I.A. Khalil, K. Kogure, S. Futaki, H. Harashima. Non-endocytic delivery of liposomes through

- modification with octaarginine. Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2004), Kyoto, 2004 年 6 月
- 65.S. Chaki, K. Kogure, H. Harashima. Attachment of transferrin to PEG terminus on the liposome surface increases the ability of the transferrin. Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2004), Kyoto, 2004 年 6 月
- 66.H. Akita, R. Ito, I. A. Khalil, S. Futaki, and H. Harashima. Quantitative evaluation of the intracellular trafficking of exogenous DNA with confocal laser scanning microscopy. 2nd Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2004), Kyoto, 2004 年 5 月
- 67.S. Hama, H. Akita, R. Ito, and H. Harashima. Comparison of the intracellular trafficking of the exogenous genes between the adeno-virus vector and non-viral vector. 2nd Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2004), Kyoto, 2004 年 5 月
- 68.H. Hatakeyama, H. Akita, K. Maruyama, and H. Harashima. Size-dependent uptake of the transferrin coupling polyethylene glycol(PEG)-liposomes to the various organs. 2nd Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2004), Kyoto, 2004 年 5 月
- 69.D. Mudhakar, H. Akita, I. A. Khalil, S. Futaki, and H. Harashima. Pharmacokinetics and tissue distribution of octaarginine modified liposomes (R8 liposomes) in mice. 2nd Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2004), Kyoto, 2004 年 5 月
- 70.Y. Yamada, H. Kamiya, H. Akita and H. Harashima. Comparison of direct protein introduction and DNA transfection, two methods for therapeutic protein delivery. 2nd Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2004), Kyoto, 2004 年 5 月
- 71.K. Kogure, I.A. Khalil, S. Futaki, and H. Harashima. Envelope typed non-viral gene delivery system using octaarginine as a multi-functional sorting device. 9th Liposome research days, Hsinchu (Taiwan), 2004 年 5 月
- 72.Khalil I.A., Kogure K., Futaki S., Harashima H. Octaarginine-modified liposomes: efficient intracellular delivery through different internalization mechanisms. 9th Liposome research days, Hsinchu (Taiwan), 2004 年 5 月
- 73.H. Hayashi, M. Iijima, K. Itaka, Y. Nagasaki, K. Kataoka. pH Sensitive Possessing PEG-COOH Tethered Chain Surface Nanogels For High Performance Drug Delivery Materials, 7th World Biomaterials Congress, Sydney (Australia), 2004 年 05 月 19 日
- 74.T. Jomura, T. Takahashi, Y. Nagasaki, K. Kataoka. Creation of Non-fouling Surface for High performance Immunoassay with Quantum Dots, 7th World Biomaterials Congress, Sydney (Australia), 2004 年 05 月 19 日

- 75.M. Nakamae, T. Takahashi, T. Ishii, Y. Nagasaki, K. Kataoka. Preparation of CdSe/ZnS Quantum Dots-PEG-b-PAMA Conjugate and Application for Immunohistochemistry, 7th World Biomaterials Congress, Sydney (Australia), 2004 年 05 月 19 日
- 76.F. Aboshi, T. Takahashi, Y. Nagasaki, H. Otsukua, K. Kataoka. Molecular Recognition by Stable Dispersion of Gold Nanoparticles modified with Heterobifunctional Poly (ethylene glycol), 7th World Biomaterials Congress, Sydney (Australia), 2004 年 05 月 19 日
- 77.Y. Ino, Y. Guan, N. Nishiyama, H. Cabral, K. Kataoka, T. Todo, Development of novel polymeric micelle drug carrier systems for brain tumor therapy, 2nd Quadrennial Meeting of the World Federation of NeuroOncology, 6th Meeting of the European Association for NeuroOncology, Edinburgh, United Kingdom, 2005 年 5 月 7 日
- 78.K. Kogure, R. Moriguchi, K. Sasaki, S. Futaki, H. Harashima. Development of a non-viral gene vector multifunctional envelope-type nano device. The 10th Japan-Korea Joint Symposium on Drug Design and Development, Tokushima, 2004 年 4 月.
- 79.S. Hama, H. Akita, R. Ito, and H. Harashima. Quantitative comparison of the intracellular trafficking of exogenous genes between the adeno-virus and Non-viral vector. The 10th Korea-Japan joint symposium of drug design and development, Tokushima, 2004 年 4 月
- 80.S.Imoto, Y. Haruta, K. Watanabe, S. Sasaki, Development of Mg^{2+} -Mediated DNA Binding Molecules as a Model of Chromomycin A3, The ninth International Kyoto Conference of New aspects of Organic Chemistry, Kyoto, 2003 年 11 月
- 81.M. Tanada, S. Sasaki, Recognition of DNA structure with Spacer-Linked Minor Groove-binders, The ninth International Kyoto Conference of New aspects of Organic Chemistry (IKOC-9), Kyoto, 2003 年 11 月
- 82.Y. Haruta, S. Imoto, K. Watanabe, S. Sasaki, Total Synthetic studies of aglycon part of Chromomycin A3, The ninth International Kyoto Conference of New aspects of Organic Chemistry (IKOC-9), Kyoto, 2003 年 11 月
- 83.H. Akita, R. Ito, H. Kamiya, H. Harashima (Hokkaido University), Semi-quantitative analysis of the intracellular trafficking of plasmid DNA with confocal laser scanning microscopy. The 6th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy Washington, D. C., 2003 年 1 月
- 84.T. Kakudo, S. Chaki, I. Nakase, K. Maruyama, S. Futaki, H. Kamiya, and H. Harashima. Control of intracellular trafficking transferrin modified liposomes using GALA-lipid derivatives. Molecular Biopharmaceutics: A new era in drug absorption transport and delivery - 2nd

- International Congress on Drug Absorption, Transport and Delivery Hawaii (USA), 2003 年 1 月.
- 85.S. Sasaki, Y. Taniguchi, R. Takahashi, F. Nagatsugi, M. Maeda, Development of the Triple-Helix DNA Forming Molecular and Selective Cross-Linking Reaction. Bioorganic Chemistry, Gordon Research Conferences, New Hampshire (USA), 2002 年 7 月
 - 86.H. Tsuchiya, H. Kamiya and H. Harashima. Targeted gene correction of activated human H-ras gene by small fragment homologous recombination The 29th Annual Meeting of the Controlled Release Society, Seoul, 2002 年 7 月
 - 87.Y. Nagasaki, K. Kataoka. POLYMER, GOLD AND SEMICONDUCTOR NANOPARTICLES FOR NEW DIAGNOSTICS, Particles 2002, Florida (USA), 2002 年 04 月 22 日
 - 88.Y. Nagasaki, Y. Hori, M.Akiyama, Y. Yamamoto, K. Yasugi, A. Harada, K. Kataoka. Construction of Novel Molecular Recognition System Based on Smart Self-Assembled Nanoparticle, International Symposium on Biomaterials and DDS, Taipei (Taiwan), 2002 年 04 月 15 日
 - 89.A. Tamura, Y. Nagasaki, T. Tsuruta, K. Kataoka. Preparation of PHEMA hydrogel possessing tethered PHEMA chains and its physicochemical properties, International Symposium on Biomaterials and DDS, Taipei (Taiwan), 2002 年 04 月 15 日
 - 90.T. Satomi, Eiji Takamoto, Y. Nagasaki and K. Kataoka. Preparation of Sugar-poly(ethylene glycol) modified Superoxide Dismutase Conjugate for Drug delivery system, International Symposium on Biomaterials and DDS, Taipei (Taiwan), 2002 年 04 月 15 日
 - 91.K. Uchida, H. Otsuka, Y. Nagasaki and K. Kataoka. High performance biosensor chip by heterobifunctional poly(ethylene glycol) tethered chains, International Symposium on Biomaterials and DDS, Taipei (Taiwan), 2002 年 04 月 14 日
 - 92.T. Ishii, H. Otsuka, Y. Nagasaki, K. Kataoka. Preparation of monodisperse gold colloids by acetal-PEG-(Poly2-(dimethylamino)ethyl methacrylate) and its functionalization, International Symposium on Biomaterials and DDS, Taipei (Taiwan), 2002 年 04 月 14 日

(4) 特許出願

①国内出願 (66件)

1. 秋田英万、デ'イッキームダ'キュール、原島秀吉、脂肪組織表的化ペ'プ'チド'及び該ペ'プ'チド'を有するリボ'ソーム、北海道大学、平成 18 年 6 月 29 日、特願 2006-179955
2. 増田智也、秋田英万、小暮健太郎、原島秀吉、西尾崇、新倉謙一、居城邦治、目的物質の核内

- 送達用ベクター、北海道大学、平成 18 年 3 月 7 日、特願 2006-061646
3. 片岡一則、宮園浩平、狩野光伸、Bae Younsoo、西山伸宏、TGF- β シグナル抑制剤と高分子ナノミセルの併用による癌の新規治療法、独立行政法人科学技術振興機構、平成 18 年 2 月 1 日、特願 2005-253977
 4. 片岡一則、宮園浩平、狩野光伸、平川弘聖、八代正和、野出學、TGF- β シグナル抑制剤と抗腫瘍剤の併用による癌の新規治療法、独立行政法人科学技術振興機構、平成 18 年 2 月 1 日、特願 2005-253977
 5. 小暮健太朗、中村宜央、二木史朗、原島秀吉、標的遺伝子の発現を抑制するための組成物、北海道大学、京都大学、平成 17 年 12 月 20 日、特願 2005-367274
 6. 秋田英万、畠山浩人、長崎幸夫、大石基、菊池寛、小林秀夫、原島秀吉、腫瘍選択的分解性を示す血中滞留性素子、筑波大学、北海道大学、第一製薬、平成 17 年 9 月 9 日、特願 2005-261684
 7. 秋田英万、工藤亜沙子、原島秀吉、目的物質を核内に送達するための核膜融合ベクター、北海道大学、平成 17 年 9 月 30 日、特願 2005-289411
 8. 片岡一則、Park Joon-sik、山崎裕一、オキサゾリンのランダム共重合体、独立行政法人科学技術振興機構、平成 17 年 9 月 1 日、特願 2005-253977
 9. 片岡一則、平野覚浩、マイクロパターンニング培養基板、マイクロパターンニング培養構築物、東京大学、平成 17 年 9 月 1 日、特願 2005-253782
 10. 片岡一則、小林克利、長崎尚子、白金錯体のポリマー化配位化合物の製造方法、東京大学・ナノキヤリア、平成17年6月9日、特願2005-169917
 11. 片岡一則、小出彩、長田健介、山崎裕一、福島重人、パク ジュンシク、静電結合型高分子ベシクル、東京大学、平成17年5月2日、特願2005-134350
 12. 片岡一則、Bae Younsoo、西山伸宏、福島重人、Jang Woo-Dong、pH応答性高分子ミセルの調製に用いる新規ブロック共重合体及びその製造法の提供、東京大学、平成17年4月22日、特願 2005-125336
 13. 片岡一則、西山伸宏、ホラシオ カブラル、ジアミノシクロヘキサン白金(II)とブロック共重合体との配置錯体及びそれを含有する抗腫瘍剤、東京大学、平成17年3月18日、特願2005-080117
 14. 片岡一則、大庭誠、西山伸宏、位高啓史、福島重人、金山直樹、ペプチドリガントを有するブロック共重合体、東京大学、平成17年2月28日、特願2005-054260
 15. 曾我公平 外2名、微結晶粒の製造方法、該微結晶粒を分散してなる固体の製造方法、バイオセンシング用透明発光液体、及び透明発光固体、学校法人東京理科大学、平成17年2月25日、特願 2005-51874

16. 秋田英万、畠山浩人、長崎幸夫、菊池寛、小林英夫、原島秀吉、腫瘍組織で選択的に分解性を示す血中滞留性素子、北海道大学、第一製薬、筑波大学、平成17年2月25日、特願2005-50708
17. 片岡一則、位高啓史、西山伸宏、福島重人、張祐銅、宮田完二郎、中西政崇、金山直樹、ポリカチオン荷電性ポリマー及び核酸のキャリアーとしての使用、東京大学、平成17年2月10日、特願2005-035233
18. 秋田英万、岩朝亮忠、原島秀吉、細胞に導入した核酸の核移行量の定量方法、北海道大学、平成17年1月18日、特願2005-10997
19. 秋田英万、岩朝亮忠、原島秀吉、核分画に基づいた外来遺伝子の核表面、核内遺伝子存在量の分離定量法、国立大学法人北海道大学、平成17年1月18日、特願2005-10997
20. 小暮健太郎、箕浦ありさ、原島秀吉、粒子を脂質膜で被覆する方法、国立大学法人北海道大学、平成17年1月18日、特願2005-10998
21. 小暮健太郎、佐々木健太郎、上野雅晴、原島秀吉、SUV型リポソームの膜融合を利用した遺伝子等の新規封入技術、国立大学法人北海道大学、平成16年12月13日、特願2004-360640
22. 紙谷浩之、原島秀吉、土谷博之、核酸構築物及びそれを利用した標的領域への変異導入方法、国立大学法人北海道大学、平成16年12月13日、特願2004-360632
23. 秋田英万、原島秀吉、核移行性ペプチド、国立大学法人北海道大学、平成16年9月1日、特願2004-254911
24. 片岡一則 外3名、細胞スフェロイドの回収方法及び細胞スフェロイド、長崎幸夫、平成16年9月1日、特願2004-290753
25. 長崎幸夫、片岡一則、大石基、PEOと二本鎖核酸のコンジュゲート、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年9月1日、特願2004-254824
26. 長崎幸夫、大石基、片岡一則、静電結合型ポリマー修飾リポソーム薬物キャリアの供給とその使用、長崎幸夫、平成16年8月17日、特願2004-266084
27. 長崎幸夫、大石基、石井武彦、中尾上純平、片岡一則、遺伝子治療用キャリアとしてのポリエチレングリコール/オリゴ核酸共担持金属微粒子、長崎幸夫、平成16年8月17日、特願2004-266083
28. 長崎幸夫 外3名、分光法を用いたプレートアッセイ、長崎幸夫、平成16年7月20日、特願2004-236868
29. 茶木伸治、小暮健太郎、二木史朗、原島秀吉、リポソーム封入物質がエントソームから脱出可能なリポソーム、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年7月12日、特願2004-205217
30. 石井武彦 外2名、核酸検出および核酸輸送用微粒子の製造方法およびその使用方法、長崎幸夫、平成16年5月17日、特願2004-174821
31. 長崎幸夫、片岡一則、佐々木茂貴、永次史、大石基、PEG-機能性核酸コンジュゲート、独立行政法

人科学技術振興機構、平成16年4月16日、特願2004-

32. 村田充男 外2名、親水性高分子もしくは親水性複合体及び薬剤、大正製薬株式会社外1名、平成16年4月2日、特願2004-110438
33. 佐倉武司 外2名、金属コロイド分散液および金属コロイド分散液の製造方法、長崎幸夫、平成16年3月28日、特願2004-127339
34. 片岡一則 外3名、遺伝子導入解析キット、長崎幸夫、平成16年3月28日、特願2004-127338
35. 片岡一則、秋山好嗣、誘導体の製造方法、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年3月26日、特願2004-92973
36. 片岡一則、張祐銅、西山伸宏、イオン性フタロシアニン染料を内包した高分子ミセル構造体、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年2月17日、特願2004-040535(優先権主張 特願2003-330725)
37. 片岡一則、位高啓史、金山直樹、福島重人、2本鎖オリゴ核酸を担持したポリイオンコンプレックスおよびその製造法とそれを含む医薬組成物、独立行政法人科学技術振興機構、株式会社先端科学技術インキュベーションセンター、平成16年2月13日、特願2004-37322
38. 加藤政雄 外4名、ケイ素含有化合物の製造方法、北辰工業株式会社、平成16年2月10日、特願2004-34064
39. 紙谷浩之、原島秀吉、土谷博之、DNA配列の塩基変換方法、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年2月10日、特願2004-034019
40. 長崎幸夫 外2名、炭素化合物の封入された微小粒子の複合体、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年2月10日、特願2004-33696
41. 長崎幸夫 外3名、物質の検出方法、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年1月30日、特願2004-24930
42. 村田充男 外2名、コレステロール低下作用を有する化合物、大正製薬株式会社外1名、平成16年1月30日、特願2004-24601
43. 村田充男 外2名、高コレステロール血症の予防又は治療剤、大正製薬株式会社 外1名、平成16年1月30日、特願2004-23813
44. 村田充男 外2名、高コレステロール血症の予防又は治療剤、大正製薬株式会社 外1名、平成16年1月30日、特願2004-23811
45. 加藤政雄 外4名、レジスト材料、北辰工業株式会社、平成16年1月13日、特願2004-6076
46. 田淵眞理 外5名、電気泳動用バッファー添加剤、長崎幸夫、平成16年1月5日、特願2004-28672
47. 紙谷浩之、原島秀吉、土谷博之、免疫増強剤とこれを用いた免疫活性の増強方法、独立行政法人科学技術振興機構、平成15年12月25日、特願2003-431007

48. 長崎幸夫 外3名、生物学的被検体の高速検出方法、独立行政法人科学技術振興機構、平成15年10月10日、特願2003-352669
49. 長崎幸夫 外2名、炭素化合物を内包する微小粒子の複合体、独立行政法人科学技術振興機構、平成15年10月10日、特願2003-352666
50. 原島秀吉、二木史朗、小暮健太郎、核移行能を有するポリアルキレン修飾リポソーム、独立行政法人科学技術振興機構、平成15年10月1日、特願2003-343857
51. 片岡一則、張祐銅、西山伸宏、イオン性フタロシアニン染料を内包した高分子ミセル構造体、独立行政法人科学技術振興機構、平成15年9月22日、特願2003-330725
52. 片岡一則、金山直樹、位高啓史、福島重人、原田敦史、ポリ(エチレングリコール)-ポリカチオンブロック共重合体、独立行政法人科学技術振興事業団、平成15年9月8日、特願2003-315858、(優先権主張特願2003-130520)
53. 片岡一則、金山直樹、位高啓史、福島重人、原田敦史、ポリ(エチレングリコール)-ポリカチオンブロック共重合体、独立行政法人科学技術振興事業団、平成15年5月8日、特願2003-130520
54. 長崎幸夫 外3名、ポリ(5-アミノキノキサリン)及びその利用、日産化学工業株式会社、平成15年5月1日、特願2003-126132
55. 片岡一則 外6名、架橋ポリマー、ポリマー微粒子およびそれらの製造方法、独立行政法人科学技術振興機構 外1名、平成15年4月23日、特願2003-118379
56. 佐々木茂貴、チオヌクレオシド-S-ニトロシル誘導体、株式会社産学連携機構九州、平成15年4月22日、特願2003-117589
57. 小倉敦彦 外3名、ポリエチレングリコール修飾半導体微粒子、その製造法及び生物学的診断用材料、日本油脂株式会社 外1名、平成15年3月31日、特願2003-93900
58. 片岡一則 外7名、ポリエチレングリコール修飾ナノ粒子を担持するバイオセンサーチップ表面、独立行政法人科学技術振興機構、平成15年3月24日、特願2003-80524
59. 長崎幸夫、片岡一則、大石基、香川英次、ポリ(エチレンオキシド)誘導体及びその重合開始剤としての用途、独立行政法人科学技術振興機構、平成15年2月26日、特願2003-49000
60. 長崎幸夫、片岡一則、佐々木茂貴、大石基、秋山好嗣、葉山哲也、オリゴヌクレオチドとポリエチレンオキシドのコンジュゲート、独立行政法人科学技術振興機構、平成15年2月19日、特願2003-41275
61. 片岡一則 外4名、コレステロール低下剤、長崎幸夫 外1名、平成15年1月30日、特願2003-21724
62. 長崎幸夫 外4名、核酸検出用チップおよびその使用方法、財団法人科学技術振興会、平成15年1月27日、特願2003-18085
63. 長崎幸夫 外4名、ブロックポリマーを担持させたブラシ様構造表面を有するセンサチップ、財団法人科学技術振興会、平成15年1月27日、特願2003-18081

64. 片岡一則 外4名、コレステロール低下作用を有する新規化合物、長崎幸夫 外1名、平成14年7月30日、特願2002-221492
65. 片岡一則、長崎幸夫、大塚英典、高山幸久、表面プラスモンセンサー装置およびこれを用いた試料測定方法、科学技術振興事業団、平成14年5月24日、特願2002-150272
66. 片岡一則 外5名、架橋ポリマー、微粒子および製造方法、科学技術振興事業団 外1名、平成14年4月24日、特願2002-121850

②海外出願（18件）

1. 三品裕司、山田真久、新家瑠奈、岸田治夫、小暮健太郎、原島秀吉、神経再生促進剤、理化学研究所、北海道大学、三品裕司、平成 18 年 6 月 22 日、PCT/JP2006/312284
2. 小暮健太郎、中村孝司、秋田英万、原島秀吉、二木史朗、目的物質を効率的に核内に送達可能なリポソーム、北海道大学、平成 18 年 3 月 24 日、PCT/JP2006/305994
3. 秋田英万、畠山浩人、長崎幸夫、大石基、菊池寛、小林英夫、原島秀吉、腫瘍選択的分解性を示す血中滞留性素子、北海道大学、筑波大学、第一製薬(株)、平成 18 年 2 月 27 日、PCT/JP2006/303368
4. 小暮健太郎、箕浦ありさ、原島秀吉、粒子を脂質膜で被覆する方法、北海道大学、平成 18 年 1 月 18 日、PCT/JP2006/300603
5. Nagasaki, Yukio; Kataoka, Kazunori; Oishi, Motoi, Conjugate of PEO with double-stranded nucleic acid, WO 2006025419
6. 茶木伸治、小暮健太郎、二木史朗、原島秀吉、リポソーム封入物質がエンドソームから脱出可能なリポソーム、独立行政法人科学技術振興機構、平成 17 年 7 月 12 日、PCT/JP2005/12860
7. 片岡一則、今井豊、熊谷康顕、鉄コロイドの製造方法及び鉄コロイド担持高分子ミセル、片岡一則、今井豊、平成 17 年 2 月 21 日、PCT/JP2005/003243
8. 紙谷浩之、原島秀吉、土谷博之、DNA 配列の塩基変換方法、独立行政法人科学技術振興機構、平成 17 年 2 月 3 日、PCT/JP2005/001991
9. Nagasaki, Yukio; Kataoka, Kazunori; Sasaki, Shigeki; Nagatsugi, Fumi; Oishi, Motoi, Polyethylene glycol-functional nucleic acid conjugate for drug delivery systems, WO 2005100447
10. 片岡一則、西山伸宏、ホラシオ カブラル、岡崎総一郎、ジアミノシクロヘキサン白金(II)とポリ(カルボン酸)セグメント含有ブロック共重合体との配位錯体、その抗腫瘍剤、東京大学TLO、平成16年12月8日、PCT/JP2004/018679

11. 紙谷浩之、原島秀吉、土谷博之、免疫活性増強剤とこれを用いた免疫活性の増強方法、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年11月19日、PCT/JP2004
12. 原島秀吉、二木史朗、小暮健太郎、核移行能を有するポリアルギニン修飾リポソーム、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年10月1日、PCT/JP2004/14500
13. 片岡一則、位高啓史、福島重人、金山直樹、2本鎖オリゴ核酸を担持したポリイオンコンプレックスおよびその製造法とそれを含む医薬組成物、東京大学TLO、平成16年8月13日、PCT/JP2004/011957
14. 片岡一則、山崎裕一、原暁非、原田敦史、モンタリー・シヤトゥ・ランビニョ、安定化高分子ミセル、東京大学TLO、平成16年5月26日、PCT/JP2004/007583
15. 原島秀吉、秋田英万、細胞に導入した核酸の標的オルガネラにおける局在量を定量する方法、独立行政法人科学技術振興機構、平成16年4月30日、PCT/JP2004.006303
16. 長崎 幸夫、片岡 一則、佐々木 茂貴、永次 史、大石 基、PEG-機能性核酸コンジュゲート、独立行政法人 科学技術振興機構、平成16年4月16日、A61K 48/00
17. 佐々木茂貴、チオヌクレオチド-S-ニトロシル誘導体、株式会社産学連携機構九州、平成16年3月12日、PCT/JP2004/003337
18. 片岡一則、長崎幸夫、大塚英典、内田勝美、高橋唯仁、加藤美紀、増大した密度のポリ(エチレンオキシド)のブラシ様構造表面、CASTI、平成15年3月7日、PCT/JP03/02744

(5) 受賞等

①受賞

1. 片岡一則、米国バイオマテリアル学会、2005 Clemson Award for Basic Research Winner、*Smart Polymeric Micelles as Nanocarriers for Gene and Drug Delivery*.
2. 片岡一則 2004 年度 Fellow of The International Union of Societies for Biomaterials Science and Engineering (IUSBSE), 2004 年 5 月 17 日
3. 佐々木 茂貴、遺伝子発現の化学的制御を目指した機能性認識分子の創製、2002 年薬学会 学術振興賞

②新聞報道

新聞・テレビ報道 34 回

③その他

Bioconjugate Chemistry, 15(2), (2004); *ChemBioChem* **2004**, 5(6) では当該号で最もインパクトのある論文として、それぞれの雑誌の表紙に掲載された。

(6) その他特記事項

結びにも記載するように、本事業で基盤技術開発を行った遺伝子内包ナノ構造デバイスを臨床展開へ結びつけるために、今後、ナノ構造デバイスの製造技術確立する研究へ移行する予定である。

7 研究期間中の主な活動

(1) ワークショップ・シンポジウム等

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2005.9.20 -22	4 th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry	Fukuoka	500	核酸化学の第4回国際シンポジウムを開催

8 結び

研究の目標等から見た達成度と自己評価

1) 細胞内還元環境応答型ナノ構造デバイスは、内核へのジスルフィド(SS)架橋の導入により、細胞外での高い安定性と細胞内における効率的なpDNA放出を実現し、in vivoでの血中安定性の向上と肝臓や肺における効率的な遺伝子発現を確認することができた。このように本研究に関しては当初の戦略目標を達成することができた。本システムが、賦形剤を使用せずに凍結乾燥製剤化が可能であったことは、当初の予想を上回る成果であり、ナノ構造デバイスの実用化に向けた優位性を示唆するものである。細胞内移行促進機能を有するナノ構造デバイスに関しては、PEG-PBLAの側鎖ベンジルエステル基の定量的アミノリシス反応によるPEG-ポリカチオンの合成法を確立し、側鎖にエチレンジアミン構造を有するPEG-PAsp(DET)によって、低毒性かつ極めて効率的な遺伝子活性が得られることを確認した。PEG-PAsp(DET)は、優れた生体適合性を有しており、市販の遺伝子導入試薬では毒性のために遺伝子導入が困難である種々の初代培養細胞(骨芽細胞、平滑筋細胞など)に対して高い遺伝子導入活性を示し、関連分野に大きなインパクトを与えた。一方、PAsp(DET)ホモポリマーは、長崎、佐々木、片岡が開発を行ったPEG-siRNA/機能性核酸コンジュゲート型ナノ構造デバイスおよび原島が中心となって研究開発を進めている多機能性エンベロープ

型ナノ構造デバイス(MEND)の構成部材として極めて有用であることが確認され、これらはCRESTのチーム型研究によって実現された画期的な研究成果であると言える。さらに、この概念を拡張して新規に開発した3層ナノ構造デバイスが、経静脈全身投与により固形ガンに選択的かつ効率的な遺伝子導入を示したことは、我々のin vivo応用を視野に入れた材料設計が実を結んだ成果であると言える。表層にリガンド分子を結合したナノ構造デバイスに関しては、ラクトース搭載ナノ構造デバイスによる初代培養肝実質細胞への遺伝子導入と環状RGD搭載ナノ構造デバイスによる $\alpha_v\beta_3$ インテグリン陽性ガン細胞への遺伝子導入を確認したが、それらのin vivo遺伝子治療への展開は今後の課題である。また、環状RGD搭載ナノ構造デバイスに、上述のSS架橋を導入することによって、標的細胞に対する遺伝子導入活性が向上したことは、新しい知見であり、今後のマルチ機能搭載型ナノ構造デバイス構築の分子設計に生かしていく予定である。実際に、このような分子設計の有効性を示唆する結果として、RGDリガンドとSS架橋を搭載したナノ構造デバイスの関節内投与によって滑膜への遺伝子導入が可能であることが確認され、これはin vivoにおいて有効に機能する合成ベクターの設計において非常に有用な知見であると考えられる。また、MENDにおいてもin vivoへの応用を目指し、腫瘍への遺伝子デリバリーシステムの開発と共に、局所投与による応用として、毛包・毛幹への遺伝子導入法を開発した。腫瘍へのデリバリーにおいては、腫瘍環境に応答するように細胞外マトリクスで切断可能なPEG脂質を北大と筑波大の共同研究により開発し、MENDへ修飾することにより、血中投与からでも有意な遺伝子発現を得ることに成功しており、研究当初の目的を達成できたと考えている。さらに従来の「核膜孔経路」とは全く異なる遺伝子導入経路として、ベクターを構成する脂質と核膜との融合に基づいた「核膜孔を介さない経路」を提唱し、それを実現するために必要なエンドソーム膜融合性脂質と、核膜融合性脂質のスクリーニングと、各々の膜融合に最適な脂質組成の膜が正しい順序で多重化されたT-MENDの構築に成功した。さらに、本T-MENDを用いることにより、免疫系の非分裂細胞に高い遺伝子発現活性を得ることに成功しており、研究当初の目的を上回る成果が達成できたものと考えている。

- 2) 光エネルギーに応答して機能発現するナノ構造デバイスの開発については、DNA/カチオン性ペプチド複合体がアニオン性のデンドリマーフタロシアニン(DPc)で覆われた3元系ナノ構造デバイスを構築することによって、ラット結膜の光照射部位のみに外来遺伝子を導入することに成功した。本成果は、動物実験レベルで外部からのエネルギー照射により遺伝子導入部位の制御に成功した世界で初めての研究であり、これが実現できたことは当初の計画予想をはるかに上回るものである。さらに、現在は、1)で述べた3層高分子ミセルの中間層にDPcを搭載したナノ構造デバイスを開発しており、本システムは全身投与による光選択的な遺伝子導入を可能とする世界初の遺伝子ベクターとして今後の展開が期待される。

3) 核酸医薬搭載のためのナノ構造デバイスに関しては、siRNAや機能性核酸を培養細胞内で効率的に機能発現させることに成功した。in vivo応用で実績のあるナノ構造デバイスを利用して、これら核酸医薬の活性増強が確認できたことは、核酸医薬のin vivo治療分野への応用に関して先導的な意義を有するものである。核酸医薬そのものをナノ構造デバイスに内包させるという戦略とともに、核酸医薬(アンチセンスDNA、siRNAおよび機能性人工核酸)-PEGコンジュゲート(ハイブリッドブロック共重合体)をあらかじめ合成し、このコンジュゲートの自己組織化に基づいてナノ構造デバイスを構築するという戦略についても、当初計画を上回る成果が得られ、既に培養細胞系において明確な遺伝子発現抑制効果(サイレンシング)を確認している。このシステムは、細胞内環境変化(pH低下およびグルタチオン濃度上昇)に応答してコンジュゲートからPEGが脱離し、速やかな核酸医薬の放出と機能発現を導くというインテリジェント性を具備しており、今後は、in vivo展開研究を加速させる予定である。また、これと並行して、機能性人工核酸の性能向上研究にも取り組み、より効率的な化学架橋形成分子の探索ならびにピンポイント遺伝子改変分子の開発において有望な成果を得た。本研究により確立した核酸医薬-PEGコンジュゲート(ハイブリッドブロック共重合体)を用いる細胞内輸送技術により化学架橋形成人工核酸を効率よく細胞内に輸送し、アンチセンス効果の向上および1塩基の違いを区別するピンポイント阻害を達成することができた。アンチジーン核酸の細胞内輸送では、核酸-PEGコンジュゲートの利用ではなくポリカチオン-PEG共重合体を利用することによって効果的な輸送を実現することができた。このように本研究の遂行により、新たな分子設計に関してほぼ計画通りの成果を達成することができた。とりわけ、ナノ構造デバイスによるインテリジェント人工核酸の細胞内輸送技術が確立したことは、アンチジーンやピンポイント変異性核酸に対する利用も視野に入る事となり、研究成果のインパクトがさらに広がる事が期待される。

4) 遺伝子細胞内動態の解析においては、全く世界中で評価系のない状況から研究をスタートさせ、細胞内動態を解析する新たな方法として、共焦点レーザー顕微鏡を用いて、エンドソーム/リソソーム、細胞質、核内の遺伝子量を同時に測定する方法論を開発した。本方法を用い、人工ベクターとウィルスベクターの代表として、それぞれLipofectAMINE PLUS (LFN)とアデノウィルスベクターを選び、両者の細胞内動態比較を行った。その結果、人工ベクターの新たな課題として、核移行後の発現効率を向上する必要があることを明らかとした。定量系の開発から始まり、人工ベクターとアデノウィルスベクター細胞内動態の比較という究極的な課題を達成し、世界中の研究者に人工ベクター開発の新たな課題を提唱できた点で、飛躍的な発展があったといえよう。また、本評価系の確立は、本CREST研究全般にわたるベクター開発研究において、律速段階を明らかにできるツールとして重要なものとなった。さらに、単一細胞内における蛍光エネルギー移動(FRET)計測法に関しては、細胞内FRET観察を利用することで人工ベクターの機能発現メカニズムに関して新しい

知見を得ることに成功した。一方、in vivo機能を培養系で構築した細胞スフェロイドによるナノ構造デバイスの機能発現解析に関しても、評価法を確立することができた。これは、人工ベクターのin vivo機能を解析するための強力なツールとして、今後の展開が期待される。また、核移行性デバイスについては、核移行性ポリカチオンと遺伝子のコンプレックス形成に基づいて核移行を狙うという戦略により遺伝子発現の亢進が達成されていることから大きな進展があったと自己評価される。さらに、期間後半の研究においては、アデノウィルスゲノムの核内輸送メカニズムにヒントを得て、細胞質に導入されたMEND脂質エンベロープ表面にNLSを提示することで細胞質中でimportinタンパク質に認識させ、核膜孔複合体まで牽引してもらい、核膜上で崩壊してコアを核内に輸送する方法を開発した。さらに、上記のような「核膜孔経路」とは全く異なる遺伝子導入経路として、ベクターを構成する脂質と核膜との融合に基づいた「核膜孔を介さない経路」を実現することに成功した。このように、核移行性シグナルのトポロジーコントロールや、新しい戦略を生み出すことで、非分裂細胞においても高い発現を得ることに成功した点で、細胞内動態制御の確立という目標は十分に達成できたものと考えている。

5) 本研究では、ナノ構造デバイスに搭載するDNA分子そのものの構造解析及び機能改変も推進してきた。これは、搭載DNA分子の発現機能をより高め、確実な治療効果を狙う上で重要なテーマであると考えている。本研究により、ヒストン親和性配列の適切な位置への付加により、in vivoで核内動態制御が可能である事を明らかとしている。また、特筆すべき事としては、核内動態制御の観点からDNA断片の改変を行い、遺伝子修復効率の20倍もの上昇に成功したことが挙げられる。このようなDNA改変によって遺伝子修復効率の上昇を達成したのは本研究が初めてである。また、ナノ構造デバイスにおける構造-機能相関の解明に関しては、内包されるDNAの凝縮度が遺伝子発現活性において非常に重要なファクターであることが明らかとなり、凝縮度の制御がトータルのデバイス設計において重要な指針を与えることが示された。従来の非ウィルスベクターの設計では、このようなDNAの格納状態が機能発現に与える影響について全く考慮されておらず、DNAの格納状態を制御することによってナノ構造デバイスの機能が飛躍的に高められるものと期待される。

6) ナノ構造デバイスのin vivo展開に関しては、ウサギバルーン擦過モデルの内膜肥厚部位への効率的な遺伝子導入に成功した。ナノ構造デバイスの経肺投与による遺伝子導入においては、効率的な遺伝子導入と疾患モデルに対する治療遺伝子の導入による治療効果を確認することができた。また、分化誘導因子を発現するプラスミドを内包したナノ構造デバイスをヒドロキシアパタイトを主成分とするマトリックス中に包含し、マウス頭頂骨の骨欠損モデルに対して適用したところ、明確な新生骨の形成を認めた。これらの成果は、既存の遺伝子ベクターでは達成困難であり、本研究課題

の目標であったin vivoで機能するナノ構造デバイスの構築における材料設計の有効性を実証するものである。さらに、in vivoにおける機能評価に留まらず、具体的疾患モデルに対して治療効果が確認できたことは当初の計画を上回る成果であると言える。

以上の様に本研究チームでは、当初の戦略目標をほぼ着実に達成することができ、その一部において当初計画の予想を上回る成果が得られた。今後さらなる研究を推進することによって実用化に結びつく様なナノ構造デバイスが創製できるものと確信している。

得られた成果の意義、国内外における本研究課題の位置づけ

1) 人工遺伝子ベクターの研究開発は、世界中でも活発化しているが、そのほとんどがin vitroでの遺伝子発現活性にのみ焦点があてられており、in vivoで有効に機能発現する人工ベクターに関しては未だ有効な設計指針が得られていないのが現状である。このような背景において、細胞内還元環境応答型ナノ構造デバイスによりin vivoでの血中滞留性の向上と肝臓や肺における効率的な遺伝子発現を達成し、in vivoで有効に機能する人工遺伝子ベクターのための明確な設計指針を与えることができた事は、学術的および実用的に先導的な意義を有するものと考えられる。一方、遺伝子発現活性を高めるための材料設計に関しても、細胞質内移行を促進するカチオン性側鎖を有するブロック共重合体や3層ナノ構造デバイスという全く新しい概念を提唱しており、世界中で報告されている人工ベクターとの比較においても極めて効率的な遺伝子導入効率を達成することに成功している。なかでもPEG-PAsp(DET)型ナノ構造デバイスを用いることによって、種々の初代培養細胞に対して細胞毒性を惹起せずに効率的な遺伝子導入が達成できたこと、さらに遺伝子導入による分化誘導が実現できたことは、過去に報告された合成ベクターや市販の遺伝子導入試薬では達成困難であることから、革新的技術として国際的に高いインパクトを与えるものと予想される。また、これらの成果は、このナノ構造デバイスが培養細胞への遺伝子導入用ベクターとして既に実用レベルにあることを意味するものである。また、北大と筑波大の共同研究により開発された腫瘍細胞外マトリクスメタロプロテアーゼ(MMP)で切断されるPEG脂質は、腫瘍内における細胞外マトリクスに高く発現するMMPの基質となるペプチドをPEGと脂質の間に挿入したものであり、in vivoにおける血中滞留性向上にPEGは必要だが、逆に、腫瘍到達後の発現には阻害要因になるという“PEGのジレンマ”ともいべき血中投与型遺伝子治療用ベクターの開発において多くの研究者が直面している難問を解くための戦略であり、実際に腫瘍組織においてマーカー遺伝子の高い発現活性を得ることに成功している。

2) 現在、世界中で取り組まれているポリカチオンとの複合体形成を利用した人工ベクターは、いずれも高いポリカチオン/DNA比においてのみ有意の遺伝子発現を示すという制約があるために、毒性や体内非特異分布の問題点が指摘されている。従って、これが全身投与を含めたin vivo応用が進展しない大きな原因となっている。一方、本研究で開発を進めているナノ構造デバイスは、表面が生体適合性に優れたポリエチレングリコールで覆われ、かつDNAに対して過剰のブロック共重合体を用いる必要が無いため、全身投与によるin vivo遺伝子導入に展開できるという大きな利点を有している。実際に、3層ナノ構造デバイスを用いる事によって、従来技術では達成困難であった経静脈全身投与による固形ガンへの選択的かつ効率的な遺伝子導入が達成されている。表層にリガンド分子を結合した人工ベクターに関しては、ナノ構造デバイス表層に搭載したリガンド分子が有効に機能すること、さらに環境応答性素子の搭載によるマルチ機能化によってリガンド分子の機能が高められることが確認できたことは、今後の展開において有益な情報であった。現在、ナノ構造デバイスの表層に複数のリガンド分子をオンデマンドに導入できるデバイス設計理論を確立しつつあり、このような試みを通じて、世界に先んじてナノ構造デバイスに結合したリガンド分子をin vivoで有効に機能させることができるものと確信している。

3) 培養細胞に対してアデノウィルスと同等の遺伝子発現活性を示す多機能性エンベロープ型ナノ構造デバイス(MEND)の開発は、本研究が世界で初めて成功したものである。近年の国際学会・国内学会においてもこのコンセプトと結果を超えるものはなく、非常に高い評価を得ている。今後、in vivo系へと展開する事によって、高分子ミセル型ナノ構造デバイスとともにガンをはじめとする数々の難病を対象とする遺伝子治療への展開が期待出来る。

4) 光エネルギーに応答して機能発現するナノ構造デバイスに関しては、毒性を示すことなく光選択的に遺伝子発現活性を高めることに成功し、世界で初めて外部からの光照射によって遺伝子導入部位を制御することに成功した。本研究成果は、Nature Materials誌に掲載され、Nature誌、Nature Clinical Practice誌、Gene Therapy誌などの国際的一流学術誌のハイライト記事として紹介され、国内外の多くのマスコミに取り上げられた。本研究成果は、人工ベクターの開発に新しい概念を提唱するだけでなく、遺伝子導入部位を制御することによって遺伝子治療の有効性と安全性を飛躍的に高めることができるため、実用的にも極めて有用であると考えられる。

5) siRNAや機能性核酸は、有効なin vivoデリバリーシステムが存在しないことが、それらの治療応用への大きな障壁となっている。世界的にもこの要求を満足するナノキャリアシステムの重要性が認識されてはいるものの、有効なシステムが未だ報告されていないのが現状である。本研究においては、

遺伝子送達用ナノ構造デバイス構築で得られた知見を活用する事によって、siRNAや機能性核酸を細胞内に輸送し、かつ機能発現させるシステムの構築に成功した。これらの成果は、Journal of the American Chemical Society誌をはじめとする国際的一流誌に掲載され、薬物キャリアに関するGordon Research Conferenceをはじめとする国際学会・国内学会において極めて高い評価を受けている。核酸医薬(アンチセンスDNA、siRNAおよび機能性核酸)-PEGコンジュゲートとポリカチオンからなるインテリジェント・ナノ構造デバイスは、最近韓国などにおいても研究が進められているが、精密高分子合成技術、機能性核酸合成技術およびブロック共重合体との会合形成(ポリイオンコンプレックスミセル)技術における先行性を活かすことで、この分野における世界的な主導権を引き続き握っていく。また、特許についても盤石な出願体制を維持していくことを考えている。

6)細胞内で化学的機能を実現することは、生命科学の新しい潮流であるchemical biologyおよびchemical genomicsの中で重要な位置を占めているものであり、本研究におけるハイブリッド形成に同期して化学反応を行うインテリジェント人工核酸の実現は、基礎生命科学研究分野においても世界的に独創的な成果である。本研究の展開において試験管内反応と生体内条件下での化学反応性の違いを詳細に検討している点は他の研究と本質的に異なっている優れた点である。本研究では人工核酸を高分子ミセル型ナノ構造デバイスに搭載することによって細胞機能制御を達成する事にも成功しており、インテリジェント人工核酸利用に関して世界的にも優位な技術確立したものと考えている。さらに、ピンポイント的に変異を誘起する化学的反応は、これまでに例のない独創的な技術であるため、ナノ構造デバイスに搭載することによってさらに先端的な応用展開が期待される。

7)遺伝子細胞内動態の解析については、世界中でもほとんど研究が進んでおらず、特にエンドソームからの脱出効率を評価する系は皆無であった。本研究において開発したアプローチは、これまで行われてきて頓挫していた細胞内オルガネラ分画法とは全く異なる概念からのアプローチであり、オリジナリティーの高い方法論である。また、単一細胞内における蛍光エネルギー移動(FRET)観察は、本研究においてはじめて達成された方法論であり、人工ベクターの細胞内機能発現メカニズムの解析法として、世界的に非常に高い評価を受けている。また、がんや初代肝実質細胞のスフェロイドを利用した人工ベクターの機能発現解析は、培養系を用いてin vivo機能を解明する手段として、世界に先駆けて確立したものであり、ベクター機能の普遍的評価法として今後、広く用いられていくことが予想される。

8)高い核移行性を示す合成ベクターについては、世界中で多くの研究者が開発に取り組んでいるに

もかわらず、目立った成果が認められない領域であった。本研究と類似のアプローチとして、核移行性ポリカチオンを用いた報告は若干あるものの、それらはカチオン性脂質などとの併用による遺伝子発現による評価のみであり、実際に細胞内で核移行性が上昇しているかは明らかとなっていない。本研究では、マイクロインジェクション実験を用い、かつ核膜透過効率を示す新規パラメーターとしてNT scoreを導入する事によって、定量的に核膜透過過程を評価する系の確立に成功しており、本方法論を用いる事によって直接的に核移行性の証明を行っている。従来の問題であった、核移行性素子と遺伝子間との静電的相互作用を回避するために、核移行性素子のトポロジーコントロールを行い、遺伝子と核移行性素子をベクター内で独立に配置させる戦略を世界に先駆けて提唱した。すなわち、核移行性素子を脂質と結合させ、MENDの脂質エンベロープに提示させる方法である。このような遺伝子と核移行性素子の独立配置は、アデノウィルスがもつ核移行戦略を人工的に再現したものである。また、これまで世界中で行われてきた核膜孔を介した戦略とは全く異なる方法として、核膜とMEND脂質エンベロープの膜融合に基づく戦略についても実現に成功した。このような、核移行性素子の独立配置戦略や、ウィルスですら長年の進化の過程で持ち得なかった核膜融合戦略に基づき、世界に先駆けて非分裂細胞における遺伝子発現を実現することに成功している。また、核内動態制御の観点からDNAを改変し、遺伝子修復効率を上昇させた研究は、本研究が初めてである。これを契機に、国内外のグループをリードした研究成果を積み上げていきたいと考えている。一方、ナノ構造デバイスにおける構造-機能相関の解明に関しては、DNAの折り畳み構造と酵素分解挙動について世界的にも全く知られていない新しい知見を得ることができた。この成果の一部が、Angewandte Chemie, International Editionに掲載され、人工ベクター設計における新しい知見として関連分野に大きなインパクトを与えた。

- 9) ナノ構造デバイスのin vivo展開に関しては、その一部について治療遺伝子を用いた疾患モデルの治療実験において良好な治療効果を確認することができた。現在までに、人工ベクターのin vivo研究が活発に行われるようになってきたが、合成ベクターを用いた遺伝子導入によって治療効果まで得られた研究は稀であり、その意味でも本研究成果は先導的なものであると言える。これら研究成果は、現在までに詳細なデータ積み上げを行っており、近々国際的一流学術誌に投稿する予定である。今後は、本研究成果を基盤として、医療機関を主体とする臨床展開研究グループと製造メーカーを主体とする実用的製造技術開発グループを組織し、さらなる応用研究を展開することによって、世界で初めて人工ベクターの臨床現場での実用化が実現されるものと考えている。

以上の様に本CREST研究チームでは、それぞれの研究グループ内あるいはグループ間共同研究を着実に進展させることによって、学術的のみならず実用的にも当該分野において世界をリードする

研究成果が得られたものと確信している。

今後の研究の展開

片岡グループ：これまでの研究によりナノ構造デバイスに賦与した諸機能がin vitroのみならずin vivoにおいても有効に機能することが確認できたために、今後は実際の遺伝子治療を視野に入れたナノ構造デバイスの構築と最適化を行う。すなわち、細胞内環境応答機能、細胞内移行促進機能および標的認識機能を複合的に具備したマルチ機能化ナノ構造デバイスを構築し、経静脈内投与によるガン遺伝子治療をはじめとするin vivo遺伝子治療に展開することを目指す。高分子ミセル型ナノ構造デバイスの体内動態の正確な制御を達成するためには、その血中滞留性の延長が必要不可欠であり、ナノ構造デバイスのステルス機能の向上を目的として分岐状PEGの利用や表面PEG末端へのPEG鎖の導入によるPEGの重層化を行う。また、ナノ構造デバイスの治療効果の空間的フォーカシングを行うために、ペプチドやRNA/DNAアプタマーなどの様々なリガンド分子をオンデマンドで高分子ミセルの表層に装着できるナノ構造デバイスの構築方法を確立する。これに関連して、本研究課題では、環化付加反応(click chemistry)を利用して高分子ミセル型ナノ構造デバイスのPEG末端に様々なリガンド分子を導入するための末端にアルキンおよびアジドを有する新規ヘテロ二官能性PEGの合成法を確立しつつあり、これらの成果が今後の研究に生かされる予定である。一方、このようなナノ構造デバイスを標的細胞内で有効に機能発現させるためには、標的に到達するまでに高い構造安定性を示す一方で、標的細胞内で内包核酸分子を放出する機能が必要とされる。そこで今後の展開としては、本研究課題で確立したナノ構造デバイス内核への細胞内還元環境応答性のジスルフィド(SS)架橋の導入に加えて、細胞内のエンドソーム内酸性環境下で選択的に開裂する結合を介してPEGとカチオン性高分子を連結したブロック共重合体の自己組織化にもとづくシステムを開発する。このpH応答型ナノ構造デバイスは、細胞内環境でPEGが脱離し、カチオン性表面が露出されることで優れたエンドソーム脱出能を示すことが期待される。このようにして開発されたナノ構造デバイスに、佐々木、長崎らが開発を行うPEG-機能性核酸コンジュゲートを搭載し、世界で初めて機能性核酸による分子治療を成功させたいと考えている。また、分子診断機能を搭載した機能性核酸をナノ構造デバイスに搭載することによって、診断と治療を同時に行うシングルプラットフォーム型ナノ構造デバイスを構築する。このようなデバイスは、TherapeuticsとDiagnosticsの能力を兼ね備えたものとして、Theranostics ナノ構造デバイスと呼ぶことができる。このようにして開発したナノ構造デバイスは、後述のように、医療機関を主体とする臨床展開研究グループと製造メーカーを主体とする実用的製造技術開発グループを組織し、三位一体型の共同研究を展開することによって、ガン、循環器疾患、運動器疾患の三大疾患の遺伝子治療に展開していく。

原島グループ： 多機能性エンベロープ型ナノ構造デバイス(MEND)の構築研究に関しては、片岡らが開発する高分子ミセルによるDNAの一分子凝縮を利用して、一遺伝子パッケージング法を確立する。これによって、MENDを生体内に安全に投与でき、均一で安定した実用的製品としてのナノ構造デバイスの構築が達成され则认为している。さらに、本研究期間において原島グループでは、非分裂細胞系でも遺伝子発現能力を有するナノ構造デバイスの構築に成功しており、また、in vivo評価系に関しても、腫瘍において高い遺伝子送達能力を発揮できるナノ構造デバイスの構築に成功していることから、今後は、佐々木らの開発するインテリジェント核酸を原島グループのナノ構造デバイスに組み込むなどすることにより、in vivoにおいて実用化可能なナノ構造デバイスの構築に取り組み、治療効果を得ることを目指す。例えば、がんにおいては、増殖細胞であるという点から考えて、本研究期間において構築に成功した腫瘍適応型ナノ構造デバイスにおける腫瘍蓄積性の最適化が可能となれば、実用的な遺伝子やインテリジェント核酸を送達することでin vivoにおける治療効果が見込まれる。静脈内全身投与経路でがんの高い遺伝子発現を示すベクターは、本チームでの高分子ミセル型ナノ構造デバイスに関する最近の成果を除いては皆無であり、エンベロープ型においてもこれが達成されれば、様々な局面で使用可能な非ウイルス遺伝子ベクターの供給が可能となるため、大きな社会的貢献が見込まれる。一方、他の臓器に関しては、生体内の90%以上が非分裂細胞である事を考えると、本研究期間において開発に成功した非分裂細胞でも遺伝子発現可能なナノ構造デバイスによる治療遺伝子送達による治療効果が期待される。また、がんのような血管間隙が広いために自発的なベクターの蓄積が見込まれる臓器と異なり、正常組織への遺伝子デリバリーには、ターゲット分子の装着が不可欠であると共に血管内皮細胞層の突破が課題である。これらのハードルを克服するためには、一種類の脂質エンベロープだけでは機能が不足していると考えられ、今後の展開としては突破する膜および細胞層に対応した異なる脂質エンベロープが計画的に重層化された多重構造を有するMEND(多重膜MEND)を開発する。我々は、多重膜MENDによって特異的組織へのターゲッティングを可能にし、様々な疾患に対する治療効果を達成したいと考えている。さらに、核内動態制御研究に関しては、核内に送達された凝縮化DNAのdecondensationの効率上昇や外来DNAの核内安定化促進によって、ナノ構造デバイスによって送達したDNAの核内動態の制御を行う事で、in vivoにおいて高い機能性を有するナノ構造デバイスの完成を目指す。さらに遺伝子修復研究に関しては、標的をゲノムDNA中の遺伝子とすることで、実用化に迫りたいと考えている。

長崎グループ： 本研究期間において、核酸医薬(アンチセンスDNA、siRNAおよび機能性人工核酸)-PEGコンジュゲート(ハイブリッドブロック共重合体)を用いたインテリジェント・ナノ構造デバイスに関しては、センシング→プロセッシング→エフェクター活性という一連の動作を的確に行うことが、細胞外のみならず細胞内(in vitro)においても有効に機能することが確認できた。したがって、今後は種々の

がん遺伝子 (bcl-2, c-mycなど) を標的とした配列を使用し in vivoでの薬効評価と同時に、このインテリジェント・ナノ構造デバイスの体内動態の評価を推進する予定である。このような試みを通じて、実際の核酸医薬治療を視野に入れたナノ構造デバイスの最適化を行うと共に、その実用化を目指す。また、PEG化金属コロイドプローブを用いて、細胞内でのセンシング→プロセッシング→エフェクター活性の可視化および体内でのナノ構造デバイスの細胞内動態評価を定量的に解析すると共に、体内イメージングシステムへの展開も視野に入れる。

佐々木グループ： インテリジェント人工核酸の分子設計においては、ほぼ計画どおりの化学的機能を達成し、さらに人工核酸-PEG/高分子ミセル型ナノ構造デバイスを用いて細胞内におけるモデル系としてルシフェラーゼ評価系を用いてアンチセンス阻害効率を高めることができた。今後は、片岡、長崎および原島らと共同により疾患関連遺伝子を具体的に治療標的として設定し、内在性遺伝子のアンチセンス阻害効果を細胞および動物評価系において検証し、その結果をフィードバックして機能性分子ならびに輸送技術の最適化を行う。アンチジーン阻害剤に関してもがん遺伝子(c-myc)を標的にがん細胞における発現阻害機能の評価し人工核酸/PEG-ポリカチオン/高分子ミセル型ナノ構造デバイスの実用化を目指した検討を展開し、制がん活性の検討を行う。細胞系での評価結果を踏まえて、担がんマウスを用いた制がん活性評価を検討する。機能評価と平行して、一般的配列の遺伝子を標的化するための機能性ヌクレオシド開発を検討する。ピンポイント変異誘起性の機能性核酸の評価は、細胞内におけるRNAに対する作用を利用することとし、疾病関連遺伝子の発現制御への応用を検討する。また、プラスミドDNAを標的にNO転移反応を実施し、細胞内での配列特異的な変異導入効率について検討する。核酸医薬の実用化に関連する最近の世界的動向では、単一の遺伝子異常が関わる疾患の治療を目指す方向になってきている。本研究で確立した選択的な遺伝子発現阻害能をもつインテリジェント人工核酸とナノ構造デバイスによる輸送技術を組み合わせて、このような単一遺伝子異常が関係する疾患の治療における核酸医薬の実用化に貢献できるものと期待される。一方、複数遺伝子異常の関係する癌治療の面においても、特に治療効果の高いがん遺伝子を標的にすることによって、人工核酸を用いた新しい制がん手法開発への糸口がつかめるものと考えている。人工核酸を利用したDNAへの変異導入研究に関しては、ピンポイント的に特異的な変異を導入する従来にない新しいバイオテクノロジーが実現できるものと考えており、さらに疾患関連遺伝子に適用することによって核酸医薬の新しい概念確立にも役立つものと期待できる。

本研究課題の目標は、ウィルスの機能と構造に学びつつ、合成高分子や脂質分子の的確な自己組織化を通じて、ウィルスの宿主細胞への感染機能を模したナノ構造デバイスを構築し、さらには、光などの外場応答機能や天然の核酸医薬を越える機能性人工核酸の搭載、遺伝子以外の薬物やセ

ンサー物質を標的細胞に送達するといった、天然のウィルス機能を超越する「ナノ構造デバイス」を創製することであった。本研究終了報告書に記述したように、これまでの5年間の研究期間を通じて、当初計画の目標はほぼ達成することができ、その一部に関しては当初計画の予想を上回る成果を得ることができた。今後の目標は、これらの基盤成果を実用化に結びつけることによって、真に役立つナノテクノロジーとしてナノ構造デバイスを発展させていくことである。これに関連して、本課題研究の成果が評価され、ナノ構造デバイスの本格的実用化を目指す新規課題が平成18年度10月よりスタートしたCRESTに採択された(研究領域「ナノ科学を基盤とした革新的製造技術の創製」(領域代表: 堀池靖浩) 研究課題名「遺伝子治療実用化のための超分子ナノデバイス製造技術の創成」(研究代表者: 片岡一則))。次期CRESTでは、本研究課題研究者である片岡、原島、長崎、佐々木から構成される基盤技術構築グループに加え、第一製薬(株)、ナノキャリア(株)、日本油脂(株)から構成される実用的製造技術開発グループが基盤技術構築グループと連携し、ナノ構造デバイスの創製と高効率・高再現性製造技術の構築を行う一方で、国立がんセンター(松村保広)、国立循環器病センター(斯波真理子)、東京大学大学院医学系研究科(鄭雄一)からなる臨床展開研究グループとの緊密な共同研究によって、ナノ構造デバイスの医療分野での本格的実用化を目指した効率的なトランスレーショナル研究を遂行する。この3グループによる三位一体型の研究開発では、ナノ構造デバイスを、具体的疾患モデルの遺伝子治療へと展開することを考えており、具体的な研究内容は以下の通りである。

- ①脳腫瘍や肝細胞ガンなどの局所進展型の腫瘍を標的として、ナノ構造デバイスの動脈投与によるガン治療を行う。また、膵臓ガンに代表される難治ガン治療に対して、ナノ構造デバイスの全身性ターゲティングによって難治性ガンの標的治療を行う。
- ②致死性の循環器疾患である特発性肺動脈性肺高血圧症および家族性高コレステロール血症治療を対象として、吸入による肺への遺伝子導入および静注による肝臓への遺伝子・機能性核酸ターゲティングを行い、これらの疾患の革新的治療法を確立する。
- ③骨軟骨の不可逆性欠損の再生治療を主に対象とし、足場の立体的に制御された位置にナノ構造デバイスを配置した、インテリジェント型インプラントシステムの研究開発を行い、高齢社会において問題となっている運動器疾患のナノ治療法を確立する。

このように「必要な時に、必要な場所で、必要な診断・治療を行う」インテリジェント型ナノ構造デバイスの高効率・高信頼性製造技術を確立し、ガン、循環器疾患、運動器疾患という国民の三大疾患の治療へと展開することによって、その臨床応用への応用基盤の構築とナノ医療新産業の創出を行い、真に社会の役に立つナノテクノロジーを具現化することが次期CRESTのねらいである。