

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「ナノ界面技術の基盤構築」
研究課題「分子運動操作を基盤とした
多次元的バイオ界面」

研究終了報告書

研究期間 平成19年10月～平成25年 3月

研究代表者：由井 伸彦
(東京医科歯科大学
生体材料工学研究所、教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

本研究では、動的表面における生体応答の特異性を明らかにし、バイオマテリアル表面の分子運動操作による生体制御を目指した。これにより、表面特性パラメーターとしての水中での表面分子運動性の重要性を明らかにして、バイオマテリアル表面での生体反応を理解するための新たな学理構築の礎とした。

由井グループでは、 α -シクロデキストリン(α -CD)とポリエチレングリコール(PEG)とからなるポリロタキサン・ブロック共重合体を動的表面プラットフォームの基盤材料として合成した。これら共重合体表面の特性として、水晶振動子微量重量-エネルギー散逸量(QCM-D)測定から得られたキャスト質量あたりの空気-水中でのエネルギー散逸量変化($\Delta D/\Delta f$ 、水中での表面分子運動性因子:Mf)が大きく、従来からの材料に比べて水中での表面分子運動性を広範囲に制御できることを石原グループと連携して明らかにした。更に、Mf が空気-水中での接触角の差(接触角ヒステリシス)と相関することもわかった。また石原グループのNMR解析により、生体成分に認識されにくい表面近傍の水分子運動性が高いことも明らかにし、バイオ界面における動的特性の重要性を水分子レベルで確認した。

メトキシ(OMe)化ポリロタキサン表面の生体応答については、接着性タンパク質や細胞をイナートに保持できることを山岡グループと連携して明らかにした。すなわち、OMe化ポリロタキサン表面では、Mfの増大とともに吸着タンパク質(フィブリノーゲン、フィブロネクチン)のコンフォーメーション変化が抑制される傾向が認められ、組織再生や細胞分化誘導に相応しい表面環境を構築できることが示唆された。これにより、血漿あるいはフィブリノーゲン存在下での血小板粘着回避による生体適合性の向上、血清あるいはフィブロネクチン存在下でのヒト臍帯静脈内皮細胞・繊維芽細胞の接着斑形成を伴わないソフトな接着による機能保存を実現できた。いずれも生体内において流動性ある細胞間マトリックス中の接着性タンパク質とインテグリンを介して結合している細胞の形態に類似しており、バイオマテリアル表面の動的特性が生体応答を調節する重要な因子であることが明らかとなった。

こうした知見に基づいて、ポリロタキサンをベースとした動的表面が幹細胞の分化誘導を速やかに促すスキャホールドとして適していることを山岡グループおよび岸田グループと連携して明らかにした。細胞種によらず動的表面では分化誘導期が短く、速やかに分化が進行する特徴が認められたことから、動的表面の特性として位置づけている。更には、皮下組織移植および *in vitro* 解析によって動的表面での非特異的生体反応性を評価し、動的表面の生体内非侵襲的特性を明らかにするとともに、従来からの埋植後期に問題となっていたカプセル化を回避するためのコラーゲン・フィブリル化が動的表面上で効果的に生起することも明らかにした。

特異的生体応答については、アジド化ポリロタキサンに細胞接着特異的リガンド(RGDペプチド)を導入した表面で細胞接着性及び間葉系幹細胞の分化誘導を山岡グループおよび岸田グループと連携して評価し、接着斑形成を伴わないソフトな細胞保持や速やかな分化誘導の特徴を確認した。更に岸田グループとの連携により、埋植周囲でのカプセル化回避やコラーゲン・フィブリル化を評価し、動的リガンドに基づいた特異的生体応答が細胞や組織の再生に適した環境の構築にあることを明らかにした。

期間前半では研究展開に大幅な遅れが生じたが、期間後半ではグループ間連携が機動的かつ効果的に進んで、当初の研究目標をほぼ達成できた。とりわけ、水中での表面分子運動性(Mf)制御に基づいたバイオマテリアル機能発現(吸着タンパク質の変性抑制、接着斑形成を伴わないソフトな細胞接着、幹細胞の迅速な分化誘導)を世界で初めて明らかにした点は学術的に意義深く、また再生医療にむけたバイオマテリアル開発のポテンシャルを示した点で技術的インパクトもあることから、今後のバイオマテリアル科学分野における新たな学理構築や製品開発に高く貢献する成果であると考えている。

(2) 顕著な成果

1. Ji-Hun Seo, Sachiro Kakinoki, Yuuki Inoue, Tetsuji Yamaoka, Kazuhiko Ishihara, and Nobuhiko Yui, “Inducing rapid cellular response on RGD-binding threaded macromolecular surfaces”, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 5513-5516, 2013.
概要: RGD リガンドを導入したポリロタキサン表面における SPR によるインテグリン結合の速度論的解析および QCM-D によるヒト臍帯静脈内皮細胞接着のリアルタイム解析により、動的特性を有する表面における RGD-インテグリン結合が迅速に進行しつつ細胞代謝を伴わないことを明らかにし、動的表面における特異的結合を介した細胞のイナータな接着保持の特徴を指摘した。
2. Ji-Hun Seo, Sachiro Kakinoki, Yuuki Inoue, Kwangwoo Nam, Tetsuji Yamaoka, Akio Kishida, Kazuhiko Ishihara, and Nobuhiko Yui, “The significance of hydrated surface molecular mobility in the control of the morphology of adhering fibroblasts”, *Biomaterials*, **34**, 3206-3214, 2013.
概要: CD 貫通数の異なる一連の OMe 化ポリロタキサン・ブロック共重合体およびメタクリレート系ランダム共重合体のフィブロネクチン吸着表面における線維芽細胞接着挙動を解析し、接着線維芽細胞の伸長が従来からの表面自由エネルギーではなく表面分子運動性の増大によって亢進することを明らかにし、動的表面における細胞のイナータな接着保持における表面動的特性の重要性を指摘した。
3. Yuuki Inoue and Kazuhiko Ishihara, “Clarification of protein adsorption at polymer brush surfaces based on water structure surrounding the surface”, *ACS Symposium Series 1120: Proteins at Interface III-State of the Art*, Thomas Horbett, John L. Brash, Willem Norde Eds., 605-620(Chapter 27) ACS, Washington D.C. (2013), ISBN13: 9780841227965
概要: 種々の化学構造からなるポリマーブラシ表面をバイオマテリアルのモデルとして構築し、その水和構造とタンパク質との相互作用との関係を解析した結果、運動性の高い水分子を有する表面はタンパク質との相互作用が非常に小さく、このため非常に優れたタンパク質吸着抑制効果を発揮することを定量的に明らかにした。

§ 2. 研究構想

(1) 当初の研究構想

本研究では、バイオマテリアルを構成する分子・分子鎖の運動の操作を基盤として生体分子や細胞の吸着・接着・遊走・代謝など階層的な生体応答を制御する多次元的バイオ界面を創製する。すなわち、界面化学・高分子科学・超分子科学などの広範な材料科学に亘る要素研究を分化させて推進した後、統合し、初期から中長期に亘る生体防御反応に対応しうるナノバイオ界面を創製する。

由井グループ

細胞膜上を流動している多種多様な膜タンパク質と特異的かつ同時多発的に多価相互作用するリガンド種を導入したポリロタキサンをベースにしたナノバイオ界面を設計する。最終的には 4 極の研究成果を統合して、分子運動操作による多次元バイオ界面を創製する。これにより、長期間に亘って生体と共存できるバイオ界面設計の新しい学理を確立する。

平成 19 年度は、ポリロタキサンにおける分子運動性の制御方法を確立し、分子運動性を確保したポリロタキサン表面設計法の検討を開始する。平成 20 年度は、山岡グループと連携して細胞代謝制御リガンドのポリロタキサンへの導入を検討し、その上でリガンド導入ポリロタキサンと細胞あるいはタンパク質との多価相互作用を熱力学的および速度論的に解析し、ポリロタキサン分子運動

の最適化を図る。平成21年度は、外部刺激によりリガンド分子の運動性(移動・回転)をON—OFF変換しうるポリロタキサンを合成する。更に、リガンド導入した刺激応答型ポリロタキサンを用いて細胞膜タンパク質との多価相互作用制御やタンパク質の流動性・会合性の外部誘導を検討する。平成22年度は、石原グループによるリン脂質極性基を有する化合物をポリロタキサン中に導入し、初期生体反応を制御した分子運動界面を創製する。平成23年度は、山岡グループのリガンド設計と連携して、多価結合により誘導した接着細胞の外部刺激に応答した機能変換を検討する。平成24年度は、岸田グループの生体接合技術を駆使して生体内埋込環境下で機能発現する界面創製を目指す。また平成23年度以降は、4グループにより得られた分子運動の効果に基づいた多次元的バイオ界面設計を開始し、特定細胞の接着・代謝の誘導・調節のみならず細胞組織の代謝や再吸収をも制御するバイオ界面を構築する。

石原グループ

媒体となる水分子の運動性の制御に着目し、これにより生体分子の界面での挙動を規定する。つまり、界面のごく近傍における水の運動性がバルクの水の運動性に一致する界面を創製するため、水分子同士の水素結合によるクラスター形成を妨げない界面を創製する。具体的には、疎水性基を極性基近傍に配置させることで、水に対する親和性を維持しながら、疎水性水和が優先して作用する表面を構築する。この界面構築にはホスホリルコリン基を持つモノマーを利用し、特に高分子ブラシ構造による極性基の濃縮を行う。これによりタンパク質吸着が、従来材料の1/1000以下となる1 ng/cm²程度の低吸着表面を実現するとともに、更に1/1000程度(1 pg/cm²)の非吸着表面を目指す。

平成19年度は、ラマン分光による分子振動測定、核磁気共鳴による緩和時間測定及び熱分析による融解状態の解析を併用し、ポリマー鎖近傍の水の状態について明らかにする方法を確立する。平成20年度は、表面開始型リビングラジカル重合法により、界面において高分子官能基の状態を制御する手法を確立する。平成21年度は水分子と極性基との相互作用を規制するために、双性イオン構造の極性基など、水との相互作用の異なる様々なモノマーを利用し、極性基と水分子との相互作用を考察するとともに、生体分子非吸着表面創製のためのパラメーターを整理する。平成22年度は、動的界面創製に水の状態制御法を組み込むために、リン脂質極性基を有する化合物を由井グループに提供し、ポリロタキサン構造との融合を図る。平成23年度は、生体に対して不活性となる表面に、生物学的な特異性を有するリガンド分子が導入された表面を構築し、動的表面における細胞・材料間相互作用の制御を行なう。平成24年度は、生体親和性について、高分子界面で生じる初期反応が後期に発現する生体反応にいかに関与するかの相関を明確にする。

山岡グループ

好中球・マクロファージ・繊維芽細胞など炎症に関与する細胞の活性を詳細に追跡することで、バイオ界面に対する生体反応を系統的に解明し、生体内の含水性組織が有する高分子鎖の動的特性を人工的に再現した界面における急性炎症反応の軽減と慢性炎症への移行を制御する。さらには、炎症系細胞や幹細胞等の機能性細胞に特異的に相互作用するリガンド分子を動的環境のもとに導入した能動的界面の構築を進める。

平成19年度には、含水層中の動的な水溶性分子鎖の化学構造・分子量を制御したマトリックスを調製し、その分子運動性と分子鎖周囲局所の水分子の運動性を石原グループと共同して解析し、炎症反応との相関について検討する。具体的な分子種としては、ポリエーテル分子および大腸菌発現システムにより調製した含水性人工タンパク質分子を選択する。平成20年度には、細胞表面に対して特異的に相互作用するリガンド分子、あるいは情報伝達物質産生、細胞活性化リガンド分子の探索と、組み替え発現システムの構築に着手する。平成21年度には、選択されてきた特異的なリガンド分子に対する炎症系細胞の応答を *in vitro* で評価するとともに、これらを動的に組み込んだマトリックスの構築研究に供し(由井グループと共同)、その界面に対する生体応答を解明する。平成22年度には、従来型の静的な三次元多孔質材料ではなく、組織内での代謝活動や細胞の分化増殖に伴って吸収再構成されるECMの動的挙動を再現させたエラスチンの繰り返し配列((VPGIG)n)などの構造タンパク模倣性高次機能性人工ECMを開発する。平成23年度以降には、由井らにより構築された動的界面に対する生体応答を詳細に検討し、これに基づい

て、慢性炎症への移行の軽微なバイオ表面を有する三次元人工 ECM 材料を構築する。

岸田グループ

生体軟組織の大部分を占めるコラーゲンと生体環境下で混和する材料であれば、高い接着力が得られると期待される。コラーゲンと高分子の混和を実現するために、物理エネルギー付加による方法、自発的にコラーゲンと混和する表面による方法について検討を行う。物理エネルギー付加法については、熱と振動を付加して組織を接着する装置の開発を行ってきた。本研究では、コラーゲンと高分子鎖の混和の観点から、種々の高分子の接着挙動について検討し、生体軟組織と強く接着する高分子の分子構造から生体接着現象の理解を深める。ここから得られ情報を取り込みつつ、生体内での治癒の一環として生じるコラーゲン層形成時に新生コラーゲンと自発的に混和できる表面の創製を目的として、動的表面あるいは生物由来材料状でのコラーゲン組織化の検討とその応用について検討する。

平成 19 年度は、種々の高分子を用い、血管および皮下組織などの生体軟組織と強固に接着する高分子の探索を行う。またコラーゲンの自己組織化について条件検討を行う。平成 20 年度は接着対象組織の含水率やコラーゲン量との相関について検討を行う。主として、水素結合成分(水酸基・アミド基等)の影響に注目する。また繊維性コラーゲンマトリクスの調製法を検討する。平成 21 年度は、生体内環境下での接着の経時変化について検討を行う。動物実験により、高分子の接着あるいはコラーゲンマトリクスと生体組織の接着性の変化を観察する。平成 22 年度は、生体組織と接合する材料の界面設計を行う。平成 23 年度は、高分子とコラーゲンとの相互作用について検討を行い、平成 24 年度には、物理エネルギー付加による接着と機能性界面による接着について機構の検討と臨床応用について検討する。

(2) 新たに追加・修正など変更した研究構想

平成 22 年秋に実施された中間評価では、①進捗状況に関しては表面分子運動性を定量評価する方法論の確立が必須であるとの指摘を受け、②研究体制に関しては「動き」というコンセプトを中心に据えた有機的連携に期待するとの指摘を受けた。その上で、今後の研究に向けて③解析手法の拡充やより広範囲な材料を対照とした利用を考えるようにとの指摘を受け、総合評価としては④かなりの遅れが見られるので、今後一層の努力のもとに連携の実効をあげ研究をスピードアップすることの必要性を指摘された。

こうした喫緊な状況を既にチーム内でも共有認識していたこともあって、従来から実施してきた由井グループでの超分子合成の遅延に原因するチーム全体の研究停滞を全面的かつ抜本的に解決するため、平成 22 年度初頭より新たに由井の主導によるポリロタキサン・ブロック共重合体合成を開始し、それを用いた動的表面プラットフォーム構築の重点化を急いだ。それとともに、平成 22 年度まで由井グループ内で実施していた自己組織化超分子と刺激応答型超分子による動的表面設計を合成完了段階にとどめ、以降の研究展開を断念した。結果的には、ポリロタキサン・ブロック共重合体を用いた動的表面プラットフォーム構築の重点化により、平成 22 年度下半期以降の表面解析および生体応答に関する研究を効果的かつ機動的に推進することができた。これについては、由井が平成 22 年 3 月より雇用した研究員 YE 博士と新たなブロック共重合体合成を開始し、平成 23 年 1 月に由井が現所属に異動して以降は、新たに参加した徐助教とともに改良した合成経路で一連のブロック共重合体の合成方法を確立できたことが最重要な転換であったと考えている。それ以降も由井グループを由井と徐との新体制により機動的に運営できたことが研究期間後半において数多くの成果を効果的にあげることができた最大の要因であったと認識している。

表面分子運動性の定量解析については、水晶振動子微量重量測定-エネルギー散逸量測定(QCM-D)装置による水和状態での $\square D/\square f$ を比較検討することが現時点で最も信頼性ある方法論であることを見だし、それを水中での表面分子運動性因子(Mf)として多くの表面に適用検討した。これについては、当初計画にはなかったことながら、東大グループとの連携および追加予算配賦により購入した QCM-D 測定装置の効果的運用によるところがきわめて大きい。また、こうした表面プラットフォームと解析手法を核として各種の生体応答を 4 グループ連携の強みを発揮して解析を行って研究展開を図った結果、平成 23 年度より研究成果が飛躍的に得られた。

改めて平成 19 年度から 21 年度までの CREST 研究前半における研究方針の不徹底と 4 グループ間連携の機動性確保の未熟を反省するとともに、後半 3 ヶ年度間にはこうした反省点をグループ間でも十分に共有できたことから、結果として多くの研究成果を生み出すことに繋がった。改めて、グループ代表者ならびに研究参画メンバーの緊密な連携には大変感謝している。

平成 23 年度中に動的表面での細胞保持機能の可能性が示されたことに基づいて、動的表面における幹細胞の分化誘導に関する研究を新たに始動したことも特筆すべき事項である。この他にも、チーム内会議により報告討論された内容をもとに各グループが研究計画の見直しを継続的に行って研究展開に活かしたことが、結果的に多くの成果を生み出すことに繋がったと考えている。水中での表面分子運動性制御に基づいた機能設計に関する知見がバイオマテリアル科学分野で広範に波及効果をもたらすものと期待している。

§ 3 研究実施体制

(1) 「由井」グループ

① 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
由井 伸彦	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所	教授	H19.10～H25.3
徐 知勲	同上	助教	H23.1～H25.3
枝 富貴子	同上	技術補佐員	H23.10～H24.3 H24.7～H25.3
重野 美湖	同上	技術補佐員	H24.7～H25.3
江橋 具	同上	特任助教	H23.1～H23.6
牧岡 朝夫	同上	技術補佐員	H24.1～H24.3
山田 鋼	同上	技術補佐員	H23.4～H23.9
坂井 けい子	同上	特別研究学生	H23.4～H24.3
	北陸先端科学技術大 学院大学	准教授	H19.10～H22.1
	同上	助教	H19.10～H22.12
	同上	研究員	H22.3～H22.12
	同上	研究員	H22.4～H22.12
	同上	研究員	H20.4～H21.12
	同上	研究員	H19.10～H22.11
	同上	博士後期課程学生	H20.4～H22.12
	同上	博士後期課程学生	H19.10～H22.12
	同上	博士後期課程学生	H19.10～H22.12
	同上	博士後期課程学生	H21.10～H22.9
	同上	博士後期課程学生	H19.10～H22.3
	同上	博士前期課程学生	H22.4～H22.9
	同上	博士前期課程学生	H20.10～H21.9
	同上	博士前期課程学生	H19.10～H21.3

② 研究項目

- ・ リガンド導入ポリロタキサン合成と分子運動最適化（平成 19－23 年度）
- ・ ポリロタキサン表面の設計（平成 20－22 年度）
- ・ 分子運動制御可能なポリロタキサンの合成（平成 20－23 年度）
- ・ リン脂質極性基ポリロタキサン合成と二次元化（平成 22 年度）

- ・動的表面での非特異的生体応答の解析（平成 22－24 年度）
- ・リガンド導入動的表面の設計と特異的細胞応答（平成 22－24 年度）
- ・リガンド導入動的表面による細胞機能制御（平成 23－24 年度）
- ・体内埋め込み型界面の創製（平成 24 年度）
- ・表面分子運動性の解析評価（平成 22－24 年度）

(2)「石原」グループ

① 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
石原 一彦	東京大学	教授	H19.10～H25.3
高井 まどか	東京大学	准教授	H19.10～H22.12
金野 智浩	東京大学	特任准教授	H19.10～H25.3
井上 祐貴	東京大学	助教	H20. 4～H25.3
松野 亮介	東京大学	産学官連携研究員	H19.10～H23.5
徐 知勲	東京大学	博士後期課程学生	H19.10～H23.9
Kim, Hyung il	東京大学	博士後期課程学生	H19.10～H23.9
Lee, So Yoon	東京大学	博士後期課程学生	H20.4～H23.3
合田 達郎	東京大学	博士後期課程学生	H19.10～H20.3
星 徹	東京大学	博士後期課程学生	H19.10～H20.3
Sibarani, James	東京大学	博士後期課程学生	H19.10～H20.3
氷室 蓉子	東京大学	博士後期課程学生	H19.10～H21.3
Choi, Jiyeon	東京大学	博士後期課程学生	H19.10～H21.9
西澤 一樹	東京大学	博士後期課程学生	H19.10～H22.3
相川 達男	東京大学	博士後期課程学生	H22.4～H25.3
Byambaa Batzaya	東京大学	博士後期課程学生	H22.4～H25.3
Lin Xiaojie	東京大学	博士後期課程学生	H23.10～H25.3
Gao Botao	東京大学	博士後期課程学生	H23.10～H25.3
Chantasirichot Surasak	東京大学	博士後期課程学生	H24.4～H25.3

② 研究項目

- ・基盤技術確立（平成 19－21 年度）
- ・水分子と極性基との相互作用（平成 22－24 年度）
- ・非吸着表面の創製（平成 21－24 年度）
- ・ポリロタキサン構造への組込と二次元化（平成 22－23 年度）
- ・水の動的構造と生体反応制御（平成 23－24 年度）
- ・初期課程が後期治癒過程全篇にいかに関与するかの解明（平成 23－24 年度）
- ・表面分子運動性の解析（平成 22－24 年度）

(3)「山岡」グループ

① 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
山岡 哲二	国立循環器病センター 研究所生体医工学部	部長	H19. 10～H25.3
馬原 淳	同上	室員	H19.10～H25.3
柿木 佐知朗	同上	研究員	H19.10～H25.3
姜 貞勲	同上	室長	H23.4～H25.3
Munisso Maria	同上	研究員	H23.4～H25.3
平田 みつひ	同上	研究員	H23.4～H25.3

段 孝彰	龍谷大学大学院	博士前期課程学生	H23.4～H25.3
陳 顥 (Chen Hao)	国立循環器病センター 研究所生体医工学部	特別研究員	H23.10～H24.3
Ellyana Njatawidjaja	同上	特別研究員	H21.4～H22.3
江橋 具	同上	特任研究員	H20.4～H22.1
山下 敦	同上	流動研究員	H21.4～H23.12
橘 洋一	同上	研究員	H22.4～H23.3
Hurtado Andres	京都工芸繊維大学大学 大学院	博士前期課程学生	H23.4～H24.2
橋本 朋子	同上	博士後期課程学生	H21.4～H22.3
鈴木 彩香	同上	博士前期課程学生	H23.4～H23.7

② 研究項目

- ・炎症応答・再生反応に与える動的分子鎖の影響の解明（平成 20-24 年度）
- ・合成システムの確立（平成 19-22 年度）
- ・細胞材料相互作用の検証（平成 21-24 年度）
- ・高機能性動的配列表面の策定と細胞応答評価（平成 21-24 年度）
- ・再生組織の機能性と最適化（平成 21-23 年度）
- ・細胞分化と動的特性（平成 22-24 年度）
- ・ポリロタキサン表面における細胞・血小板応答(追加項目)（平成 23-24 年度）

(4)「岸田」グループ

① 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
岸田 晶夫	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所	教授	H19.10～H25.3
木村 剛	同上	助教	H19.10～H25.3
南 広祐	同上	特任助教	H19.10～H24.3
南 広祐	同上	助教	H24.4～H25.3
根岸 淳	同上	博士後期課程学生	H22.4～H25.3
中村 奈緒子	同上	博士後期課程学生	H22.4～H25.3
増澤 徹	茨城大学工学部	教授	H19.10～H25.3
宮廻 寛	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所	特任助教	H20.4～H21.5
船本 誠一	同上	博士後期課程学生	H20.4～H21.52
酒井 ゆうき	同上	博士前期課程学生	H22.4～H23.3
島津 友紀子	同上	博士前期課程学生	H22.4～H23.3
伊藤 由樹子	同上	博士後期課程学生	H20.4～H24.3
橋本 良秀	同上	博士後期課程学生	H20.4～H24.3

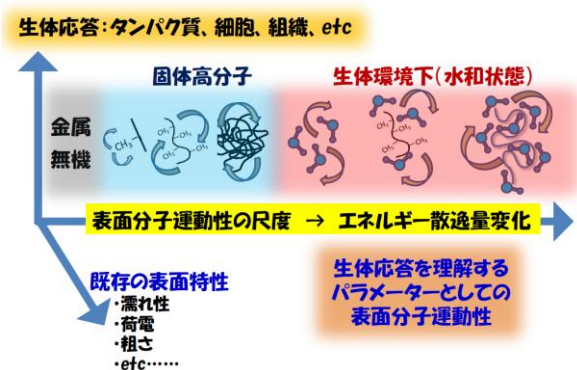
② 研究項目

- ・軟組織と接着する高分子の探索（平成 19-21 年度）
- ・in vitro, in vivo 評価（平成 22-24 年度）
- ・接合の生体内評価法の検討（平成 21-23 年度）
- ・動的表面と生体との接合評価（平成 23-24 年度）

§ 4 研究実施内容及び成果

本研究では、生体環境下での表面分子運動性の尺度として、水晶振動子微量重量-エネルギー散逸量(QCM-D)測定による水中でのエネルギー散逸量変化に着目し、表面での各種生体応答を表面分子運動性の視点から解析することを試みた。これにより、既存の表面特性パラメーターに加え、水中での表面分子運動性に基づいたバイオマテリアル機能設計の重要性を明らかにした。

こうした成果は、バイオマテリアルに関する新たな学理構築の基礎および実用化の基盤技術になるものと考えている。以下には、グループ別の実施内容及び成果をまとめた。



4. 1 超分子リガンド界面による細胞代謝制御

(東京医科歯科大学 由井グループ)

(1)研究実施内容及び成果

1. リガンド導入ポリロタキサンの分子運動操作による生体認識亢進(平成 21-22 年度)

クリック反応を利用した細胞特異的リガンドの導入を目指し、アジド化ポリロタキサンの合成方法を確立した。これは、予めモノ、ジ、あるいはトリアジド化した α -シクロデキストリン(α -CD)と種々の分子量のポリエチレングリコール(PEG)とを水:DMSO 混合溶媒(1:1)中で攪拌して包接錯体を調製し、そのまま PEG 両末端に嵩高いストッパー分子(チロシン誘導体)を導入することによって一段階でポリロタキサンを合成するものであり、広範囲な PEG 分子量を用いてポリロタキサンの収率としてはかなり高い(30%程度)ものとして得ることができる特徴を有していることが明らかとなった。次に、合成したアジド化ポリロタキサンにクリック反応を利用して細胞特

異的リガンドを導入し、そのレセプター-たんぱく質との多価相互作用に及ぼす分子運動性の効果を検討した。具体的には、アジド化ポリロタキサンへ細胞特異的リガンドであるマンノースを定量的に導入し、マンノースレセプターであるコンカナバリン A を固定化した表面との多価相互作用を表面プラズモン共鳴分光によって解析した。その結果、マンノース導入ポリロタキサンは、比較対象であるマンナン、マンノース導入 α -CD、マンノース導入ポリアクリルアミドよりも高い結合定数が有意に認められ、それが結合速度定数の増大によるものであることを明らかにした。

更に、異なる蛍光分子を導入した2種のコンカナバリン A を用いたリガンド-レセプター結合の FRET 解析により、マンノース導入ポリロタキサンがマンノース導入ポリアクリルアミドより顕著にコンカナバリン A と結合することが確認され、ポリロタキサンの構造的特徴である CD 可動性による効果が裏付けられた(図1)。また、マンノース導入ポリロタキサンと炎症担当細胞であるマクロファージとの相互作用を、マンノースレセプター-介在性エンドサイトーシスおよびサイトカイン産生挙動に着目して解析した。マンノース導入ポリロタキサンはエンドサイトーシスが効率的であるだけでなく、従来からのポリマー系(マンノース導入ポリアクリルアミド)を用いた場合には炎症性サイトカインである組織壊死因子(TNF- α)が有意に産生されるのとは対称的に抗炎症性サイトカインである変換成長因子(TGF- β 1)を産生することが明らかになった。詳細な機序は不明ながら、生体との特異的応答に

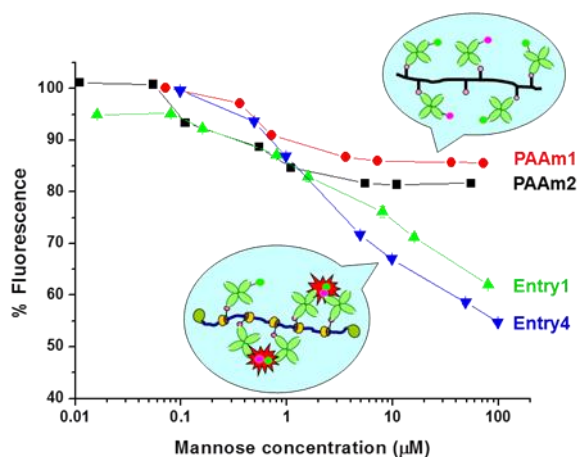


Fig. 1 FRET analysis on multivalent interaction of mannose-conjugated polyrotaxane (Entry 1 & 4) with concanavalin A. PAAm1 & PAAm2 are mannose-conjugated polyacrylamides used as a reference sample.

及ぼす動的構造の新たなバイオイナート効果と考えている。これと併行して、非特異的相互作用を回避可能なリガンドとして、石原グループで調製したホスホリルコリン(PC)基を導入したポリロタキサンを合成した。

2. 分子運動制御を目指した新しい刺激応答型ポリロタキサンの設計(平成 21-22 年度)

γ -シクロデキストリン(γ -CD)空洞部に PEG 単鎖が貫通したルーズフィット型ポリロタキサンを設計し、その単離精製に成功した。また、このポリロタキサン中の γ -CD と PEG 単鎖との隙間に分子量の異なる種々の PEG 鎖を更に包接-解離できることを確認した。 γ -CD は PEG 鎖を二本包接することが知られており、そのため γ -CD と PEG 単鎖とからなるポリロタキサンでは両者のあいだに空間的ミスマッチがある。したがって、このルーズフィット型ポリロタキサンでは γ -CD と PEG 単鎖との相対的な運動性が従来のポリロタキサンより高いものと推測され、それを第三成分の包接によって調節できる可能性がある。このことは、ポリロタキサンによる分子運動制御の新たな方向性を指し示すものと期待している。また PEG 鎖が第三成分としてルーズフィット型ポリロタキサンに包接された事実は、ルーズフィット型ポリロタキサンと高分子鎖との組み合わせをもとに可逆的な超分子ネットワークを構築できる可能性があるものと期待される。

更にポリロタキサンを形成する環状分子と線状高分子鎖との組み合わせを広範に拡張してルーズフィット型ポリロタキサンを任意に設計できるようにするため、両末端にダンベル型分子を導入した PEG と β -CD 誘導体とからなるポリロタキサンの合成を検討し、これに成功した。PEG と β -CD とは包接錯体形成をしない組み合わせとして知られており、これらからなるポリロタキサン合成は報告されていないが、PEG 両末端に導入したダンベル型分子による速度論的包接錯体形成の安定化が水中での擬ポリロタキサン形成を可能にしたものと解釈される。更には、ルーズフィット型ポリロタキサンの特性を活かしたマテリアル設計として、 β -CD 誘導体ダイマーとダンベル型分子導入 PEG とからなる包接錯体形成によるヒドロゲル化挙動の解析も併行して実施した。

3. ポリロタキサン・ループ表面における生体非認識効果(平成 19-22 年度)

メキシ(OMe)化 α -CD と PEG とからなる水溶性ポリロタキサンの両末端を金基板上に固定化したポリロタキサン・ループ表面を設計した。ポリロタキサンのループ型固定化に際しては、両末端にアルカンチオール基を導入したポリロタキサンを調製し、これとトリエチレングリコールアルカンチオールとの自己組織化(SAM)を利用して金表面に導入した。表面でのループ形成は2段階固定化により実現し、それを水晶子振動数変化による微量重量測定、エリプソメトリーによる膜厚変化、銀コロイドを用いた末端チオール基検出などを総合して確認した。動的接触角測定では、得られたポリロタキサン・ループ表面は対照として調製した PEG ループ表面よりも大きな接触角ヒステリシスを有していた。これは、周囲環境に応答して分子運動する表面であることを示唆している。またポリロタキサン・ループ表面は、対照である PEG ループ表面よりも有意にフィブリノーゲン吸着性を抑制することが表面プラズモン共鳴分析によって確認された。

更に、ポリロタキサンおよび PEG の片末端にのみ結合性基を導入して同様な SAM 形成を利用してグラフト表面を調製し、動的接触角およびフィブリノーゲン吸着に着目して解析した。ポリロタキサン表面と PEG 表面とを比較すると、ループ・グラフトいずれにおいてもポリロタキサン表面でのフィブリノーゲン吸着抑制が顕著であった。詳細にみると、PEG ではループ表面よりもグラフト表面においてフィブリノーゲン吸着が抑制される傾向にあったが、ポリロタキサンでは逆にグラフト表面よりループ表面においてフィブリノーゲン吸着が著しく抑制されることが明らかとなった。

近年では片末端を高密度に固定化した PEG ブラシ表面が低タンパク吸着性を示すことが注目されている一方で、以前より PEG 鎖を繰り返し単位として含むセグメント化ポリウレタンやマルチブロック共重合体の表面における低い血液適合性が報告されていた。こうした挙動を考慮すると、PEG ループ表面での高いタンパク質吸着性は PEG 鎖の固定化様式の違い(両末端固定のループ型と片末端固定のグラフト型)が影響している可能性があるものと考えている。また、OMe 化 α -CD にこの PEG ループが貫通した構造を有する表面(ポリロタキサン・ループ表面)ではタンパク吸着が著しく抑制されていたことから、OMe 化 α -CD の PEG 鎖に沿った超分子的な分子運動がタンパク吸着抑制に寄与した可能性が高いものと考えている。

4. ポリロタキサン・ブロック共重合体表面における非特異的生体応答(平成 22 年度)

上述のポリロタキサン・ループ表面を種々の基板やデバイス上で簡便に実現するため、PEG と

OMe 化 α -CD とからなるポリロタキサンと疎水性高分子鎖とからなるトリブロック共重合体の設計を推進した。これは、親水性化したポリロタキサンの両末端に疎水性高分子鎖を導入し、疎水性器材にキャストした際、水中で親水性のポリロタキサン成分が最表層に濃縮されてループを形成することを期待した(図 2)。具体的には、擬ポリロタキサン(包接錯体)の両末端から原子移動ラジカル重合(ATRP)によりポリ(ϵ -ブチルメタクリレート)(PiBMA)鎖を導入したものを合成し、構造を解析した。ポリロタキサンと疎水性高分子鎖との比率や構造を任意に制御して表面ループ形成を検討する上で有利な ATRP 法を用いた合成に特化して研究を推進し、これまで検討してきた SAM 形成を利用したポリロタキサン・ループ表面とほぼ同様な表面特性(大きな接触角ヒステリシスと低フィブリノーゲン吸着性)を実現することに成功した。また、石原グループと連携して、QCM-D 測定によって

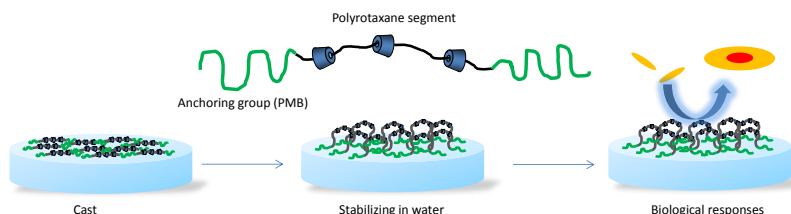


Fig. 2 Preparation of polyrotaxane block-copolymer surfaces as a platform for dynamic surfaces.

キャスト質量増加による共振周波数変化(Δf)に対する空気-水の環境変化時のエネルギー散逸量変化(ΔD)の割合を水中での分子運動性因子($\Delta D/\Delta f = Mf$)と定義し、ブロック共重合体表面では PEG 鎖の方がポリロタキサン鎖よりも $\Delta D/\Delta f$ 値が大きく、PEG 鎖の溶液中における柔軟性が裏付けられるとともにポリロタキサン鎖の超分子構造的特徴が示された。

上述のポリロタキサン・ブロック共重合体表面における血漿タンパク質の非特異的応答を解析するため、これらを細胞培養用マイクロプレート(住友ベークライト社ポリエステル製)にキャストした表面に吸着したフィブリノーゲンのコンフォーメーション変化を血小板膜タンパク GPIIb/IIIa との結合部位の表面露出に着目して解析した。具体的には、フィブリノーゲン α 鎖中に含まれる2つの RGD 連鎖および γ 鎖中のドデカペプチドが血小板膜タンパク質レセプターである GPIIb/IIIa と結合して血小板凝集を生起することから、吸着したフィブリノーゲン中の α 鎖と γ 鎖の表面露出の程度をそれぞれに特異的なモノクローナル抗体を用いた ELISA 解析により見積もった。PEG ブロック共重合体表面と PiBMA 表面は同様なフィブリノーゲン吸着性ながら、PEG ブロック共重合体表面において α 鎖と γ 鎖の表面露出が少ない傾向を示した。また、フィブリノーゲン吸着性の最も低かった PRX ブロック共重合体表面が α 鎖と γ 鎖の表面露出も最少となっていた。更に α 鎖と γ 鎖の表面露出を比較すると、 γ 鎖において表面間での差が有意であった。また、これら表面での血小板活性化挙動を山岡グループと連携して検討したところ、ポリロタキサン・ブロック共重合体表面で血小板の活性化が回避されていたことが明らかとなった。この結果は、血小板粘着には吸着フィブリノーゲンの γ 鎖露出がより深く関与しており、ポリロタキサン表面がその γ 鎖露出を回避する特性を有していることを示していると考えられる。以上より、表面分子運動性は材料表面と血液との接触に始まる一連の非特異的生体応答を回避するうえで重要な因子である可能性を強く示唆しているものと考えている。

5. 動的表面における吸着タンパク質のコンフォーメーション変化および血小板活性化の回避 (平成 23 年度)

上述の知見をもとに合成経路を RAFT 重合に改良して種々のポリロタキサン・ブロック共重合体を合成し、これを基盤とした動的表面のプラットフォーム構築を完了した。具体的には、OMe 基を導入したポリロタキサン・ブロック共重合体から調製した表面に関するプロトコルを完成し、それらのタンパク質および細胞レベルでの生体応答について、特に山岡グループと連携して解析した。とりわけ、OMe 化ポリロタキサンでは 50%程度の低 OMe 化により血漿からのフィブリノーゲン吸着を著しく抑制して生体に認識されない表面の構築が可能であり、一方 90%以上の高 OMe 化では非特異的ながら生体成分をイナートに保持可能な表面の構築が可能であることを示した。すなわち、高 OMe 化ポリロタキサンの表面は動的な環境を構築することで従来の非特異的吸着性表面とは異なり、表面に吸着した血漿タンパク質のコンフォーメーション変化を著しく低減し、生体防御反応(血液凝固反応に至るフィブリノーゲン変性や血小板粘着)を回避しつつ組織再生及び細胞分

化に相応しい環境を提供できることが認められた。

また、石原グループと連携して、水中と空気中での接触角の差(接触角ヒステリシス)が QCM-D 測定より求めた水中での分子運動性因子(Mf)と相関することがわかった(図 3)。こうした検討により、表面分子運動性増大と吸着タンパク質のコンフォーメーション変化抑制とのあいだに良好な相関性を見だし、バイオマテリアル表面での非特異的な生体認識を制御する上で分子運動性が重要なパラメーターであることを定量的に明らかにすることに世界で初め

て成功した。すなわち、上述の吸着フィブリノーゲンに関する ELISA 解析により、表面 Mf によって吸着フィブリノーゲンの α 鎖と γ 鎖との露出程度が変化し、Mf 増大とともに血小板粘着に参与している γ 鎖の露出が低下する傾向が明らかとなった(図 4)。

6. 表面分子運動性の制御による 繊維芽細胞接着の調節 (平成 24 年度)

表面分子運動性の効果を更に詳細に解析するため、CD 数の異なる一連のポリロタキサン・ブロック

共重合体ならびにそれらと同様な OMe 組成を有するメタクリレート系ランダム共重合体を調製した。また、分子運動性を広範囲な高分子系へ適用していくため、汎用性のメタクリレート系高分子についても調製した。それら表面の水中での分子運動性(Mf)は接触角ヒステリシスと良好な相関性を示し、水中での分子運動性が環境変化による表面濡れ性を規定する重要な因子であることを改めて確認した。また、ポリロタキサン・ブロック共重合体は対照として調製したランダム共重合体や汎用のメタクリレート系高分子よりもかなり大きな Mf 値を示して超分子骨格に基づいた分子運動性の高さを示唆したが、CD 数増大に伴って Mf が低くなる傾向もわかり、分子構造と表面分子運動性の関係も明らかとなった。また、空気中での $\Delta D/\Delta f$ 値が水中での Mf 値と比べて無視し得るほど小さかった。このことから、Mf は水和した高分子鎖および官能基の動きを反映しており、固体高分子中での高分子鎖のミクロブラウン運動や側鎖回転運動に伴う熱エネルギー散逸よりも桁違いに大きなエネルギー散逸を伴うことを確認した。

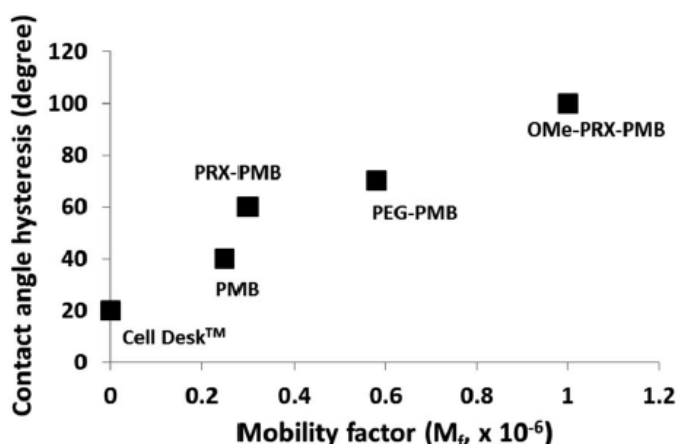


Fig. 3 Relation of contact angle hysteresis versus hydrated surface molecular mobility estimated from QCM-D.

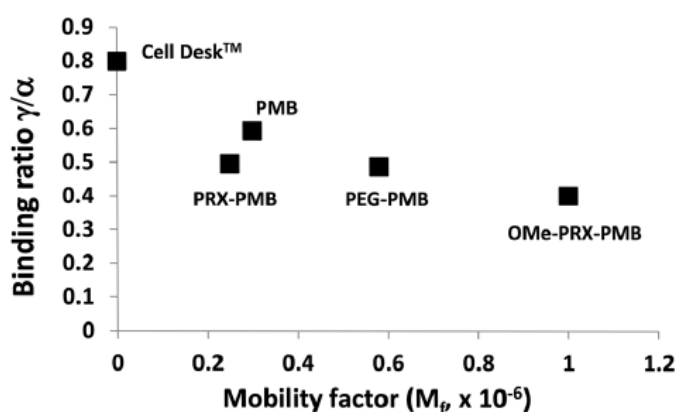


Fig. 4 Effect of hydrated surface molecular mobility on prevention of conformational change of adsorbed fibrinogen from plasma.

こうした表面における血清存在下での繊維芽細胞の接着、吸着フィブロネクチンのコンフォーメーション変化に関する解析、更には無血清下フィブロネクチン吸着表面での繊維芽細胞の接着挙動の解析を検討した。それにより、Mf 値の増大によって吸着フィブリノーゲンのコンフォーメーション変化が低減すること、繊維芽細胞接着数は吸着フィブロネクチン量に依存するものの、その接着伸長(アスペクト比)は Mf 増大とともに亢進することが明らかとなった(図5)。こうした挙動は、二次元表面と比較して生体類似環境の三次元マトリックス中で繊維芽細胞が伸長しやすいという報告(たとえば、Y. Wang, et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 101, 18024, 2004)とも関連して興味深く、動的表面が本質的に細胞に対しては生体内と類似した接着環境を提供しているものと考察される。

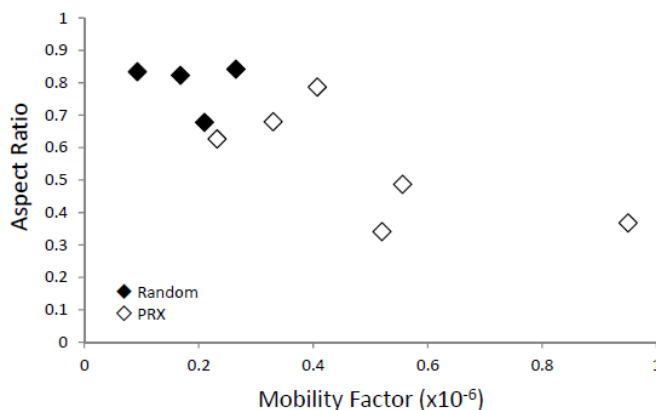


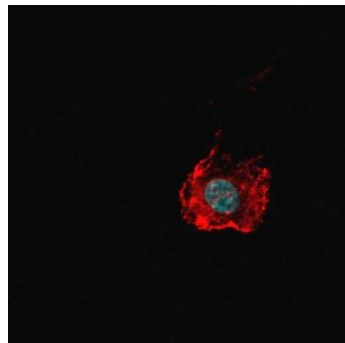
Fig. 5 Effect of hydrated surface molecular mobility on fibroblast elongation (aspect ratio).

面と比較して生体類似環境の三次元マトリックス中で繊維芽細胞が伸長しやすいという報告(たとえば、Y. Wang, et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 101, 18024, 2004)とも関連して興味深く、動的表面が本質的に細胞に対しては生体内と類似した接着環境を提供しているものと考察される。ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を用いた同様な検討を山岡グループと連携して実施し、その場合にも水中での分子運動性増大とともに F-アクチン配向の低下を確認している(山岡グループの項を参照)。以上のことより、これらの結果は幹細胞の保存や分化誘導に適した環境の構築に表面分子運動性が重要な因子となることを示唆していると考えている。

7. 動的 RGD 表面における繊維芽細胞接着の調節(平成 23-24 年度)

モノアジド化 CD と PEG とからなるアジド化ポリロタキサン・ブロック共重合体を RAFT 重合により合成し、これにクリック反応により山岡グループにより調製された RGD ペプチドを導入した表面に関するプロトコルを完成し、それら表面でのヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)(山岡グループと連携)および繊維芽細胞の接着挙動について解析した。これら細胞の接着性は導入した RGD 基密度に規定されており、対照として調製した RGD 導入メ

RGD-PRX



RGD-random

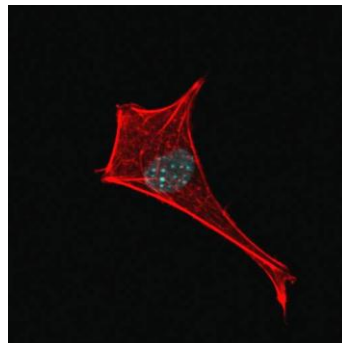


Fig. 6 CSLM image of adhering fibroblasts on RGD-PRX and RGD-random surfaces. F-actin was stained by Alexa Fluor 546 Phalloidin.

タクリレート系ランダム共重合体表面の結果とも一致していた。ところが、接着した細胞の形態は同様な RGD 基密度であってもポリロタキサン・ブロック共重合体(RGD-PRX)とランダム共重合体(RGD-random)とでは大きく異なっていた。すなわち、RGD-PRX 表面では接着した繊維芽細胞の F-アクチンが未成熟であり、一部には葉状仮足の形成も認められた(図 6)。近年ではナノ材料表面や弾性の異なる材料表面での細胞接着について研究が盛んであり、接着性タンパク質の分布状態をナノ・サブミクロンレベルで制御した表面では均一表面に比べて繊維芽細胞の F-アクチン形成が未成熟で葉状仮足形成が促進しており(たとえば、M. Chiquet, et al., Plos One 6, e25459, 2011)、またリジッドな表面と比較してソフトな表面では F-アクチンの配向性が低くなった(たとえば、B. Geiger, et al., Nature Rev. Mol. Cell Biol. 10, 21, 2009)ことが報告されている。今回の結果はこうした報告にある挙動と類似しており(HUVEC については山岡グループの項を参照)、動的特性を有する特異的接着性表面では細胞がインテグリンを介して結合するものの積極的に接着斑を形成することがなく、結果としてソフトに細胞が結合した状態を長期間に亘って保持できるものと考えられる。

8. 弾性率の異なるエラストマー表面での接着タンパク質吸着および繊維芽細胞接着 (平成 24 年度)

架橋剤濃度によって異なる表面弾性率を有するポリジメチルシロキサン(PDMS)基板を調製し、その表面でのフィブロネクチン吸着と繊維芽細胞接着の関係を検討した。表面弾性率によらず、いずれのPDMS 表面も同様なフィブロネクチン吸着性を示したが、繊維芽細胞接着性は異なっていた。吸着フィブリノーゲンに関するELISA 解析によって、繊維芽細胞表面上のインテグリンとの結合部位であるRGD を含む領域の表面露出の程度と繊維芽細胞接着には良好な相関性が認められ(図7)、表面特性によって影響された吸着フィブリノーゲンの配向あるいは変性が繊維芽細胞接着を支配する重要な因子であるものと考えられる。これまで材料の粘弾性が細胞の接着や分化に影響することが報告されてきたが(たとえば、D. E. Discher, et al., Science 310, 1139, 2005)、表面に吸着するタンパク質の配向あるいは構造が弾性率によって規定されていることを初めて見いだしたものであり、PDMS 表面における運動性との関わりが強く示唆される結果であると理解している。

(2)研究成果の今後期待される展開

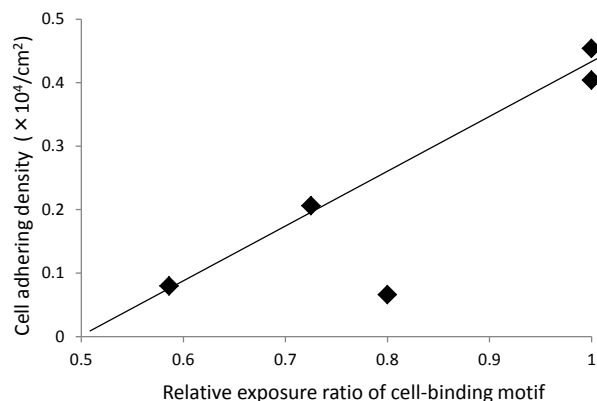


Fig. 7 Plots of fibroblast adhesion and exposure of cell-binding motif of adsorbed fibronectin on PDMS surfaces.

OMe 化ポリロタキサン・ブロック共重合体表面で吸着タンパク質のコンフォーメーション変化が著しく抑制され、結果として血小板活性化の回避や各種細胞のソフトな接着が実現できた成果は、従来からのバイオマテリアル科学分野にあった設計概念を一掃するものであり、表面分子運動性を重要なパラメーターとした新たなバイオマテリアルが創製されるものと期待される。また、フィブリノーゲンとフィブロネクチンに関する吸着状態でのELISA 解析結果は、タンパク質の特性(圧縮率や等電点など)によって表面分子運動性の影響が異なる可能性も示唆しており、そうした科学的視点に立脚した新たな基礎研究が今後の重要な課題の一つであると考えている。

このように本研究では、表面の水中での分子運動性がタンパク質および細胞レベルで生体を調節する上で重要な因子であることを実証しており、科学的インパクトの高い成果であると考えている。バイオマテリアル機能設計に関する試行錯誤的な応用研究の現状に一石を投じるだけでなく、表面分子運動性に着目したバイオマテリアル研究の重要性を永く将来に亘って説く契機となることが期待され、短期的にも長期的にも本研究のバイオマテリアル設計への波及効果は計り知れないものがあると考えている。

4. 2 生体分子非認識界面 (東京大学 石原グループ)

(1)研究実施内容及び成果

1. 精密表面を有する高密度ポリマーブラシ構造の構築(平成 20-22 年度)

種々の特性を有するモノマーユニットからなるポリマーブラシ構造を表面開始型原子移動ラジカル重合(SI-ATRP)法により作製し、その表面構造を評価する手法を確立した。現在までに、メタクリル酸骨格で側鎖が双性イオン型のホスホリルコリン(MPC)、スルホベタイン(SBMA)およびカルボキシベタイン(CBMA)、イオン型(カチオン性(TMAEMA)およびアニオン性(SBMA)、非イオン型(ヒドロキシル基(HEMA)およびメトキシオリゴエチレングリコール鎖(mOEGMA)、および疎水型(フルオロアルキル鎖(TFEMA)およびアルキル鎖(BMA)のポリマーブラシ構造を構築した。適切な重合溶媒下でフリー重合開始剤とモノマーの濃度を変化させて SI-ATRP を進行させることにより、重合度の異なるグラフト鎖を表面から伸長した。原子間力顕微鏡(AFM)による三次元形状の観察、X線光電子分光(XPS)法による表面官能基の同定、およびエリブソメーターによるグラフト層の厚さ測定により表面構造を解析した。また、動的接触角(DCA)測定およびゼータ電位測定により静的

な表面特性を評価した。得られた表面に各モノマーユニットに特異的な炭素(C1s)、窒素(N1s)、リン(P2p)、硫黄(S2p)などの元素ピークが検出された。また AFM 観察により、得られた表面は表面粗さの指標である RMS 値が 1.0 nm 以下であることがわかった。これらの結果から、平滑なグラフト層が表面に存在することが明らかとなった。またエリプソメーターから、グラフト鎖の分子量によりポリマーブラシ層の厚さを 1.0 nm から 20 nm の範囲で線形的に制御できた。グラフト層の厚さとグラフト鎖の分子量の関係から、グラフト鎖の密度を算出した。Poly(MPC)、poly(SBMA)、poly(CBMA)、poly(HEMA)、poly(mOEGMA)、poly(TMAEMA)および poly(SPMA)鎖の密度はそれぞれ、0.26、0.48、0.67、0.79、0.36、0.38 および 0.47 chains/nm²であった。モノマーユニットの側鎖の大きさによりグラフト密度は大きく異なるが、すべてのポリマーで 0.10 chains/nm²を超えた。つまり、SI-ATRP 法によりマテリアル表面に高密度ポリマーブラシ構造を構築することができた。さらに、モノマーユニットの側鎖の大きさに依存しないポリマー鎖による表面被覆率を、グラフト密度とポリマー鎖の断面積から概算した。Poly(MPC)、poly(SBMA)、poly(CBMA)、poly(HEMA)、poly(mOEGMA)、poly(TMAEMA)および poly(SPMA)ブラシ基板における表面被覆率はそれぞれ、39、69、74、59、65、37 および 70%であった。高密度ポリマーブラシ層を形成する poly(methyl methacrylate)ブラシ表面の表面被覆率は 30%程度であることが報告されている。この結果から、モノマーユニットの大きさによらず表面のほとんどがポリマー鎖で覆われていることがわかった。

表 1 に各ポリマーブラシ表面の静的特性を示す。すべてのポリマーブラシ表面で後退接触角が 40 度以下であった。つまり、作製されたポリマーブラシ表面は水中で高い表面自由エネルギーを有することがわかった。一方、各ポリマーブラシ表面の電位は、グラフト鎖の電荷特性と対応した。つまり、双性イオン型および非イオン型のポリマーブラシ表面はほぼ中性であった。一方、カチオン性の poly(TMAEMA)ブラシ表面およびアニオン性の poly(SPMA)ブラシ表面はそれぞれ強い正および負の電荷を有した。表面の凹凸、表面自由エネルギーおよび表面電荷は、タンパク質の吸着現象に影響を与える静的特性である。本研究により構築されたポリマーブラシ表面は、表面粗さが非常に小さく、水中での親水性がほとんど変わらなかったため、表面の凹凸および表面の自由エネルギーがタンパク質吸着挙動の差異に与える影響は小さいことがわかった。さらに、双性イオン型および非イオン型の 5 種類のポリマーブラシ表面は表面電位の影響も小さいことがわかった。これらの結果から、ポリマーブラシ表面により、表面の分子鎖や水分子の運動性に代表される動的特性がタンパク質吸着に与える影響を明確にできるモデル表面が構築できた。

2. モデル表面におけるタンパク質吸着挙動解析

(平成 21-23 年度)

マテリアル表面へのタンパク質吸着は単分子吸着およびその多層化の二つに大別される。単分子吸着層はタンパク質がごく初期に材料と直接相互作用して形成される層であり、吸着タンパク質層全体の特性を決定する。このことから、マテリアル表面に吸着するタンパク質の量的解析はもとより、表面とタンパク質との間に作用する直接的な相互作用力(タンパク質吸着力)を評価することが、タンパク質吸着挙動を明確にする上で重要である。図 8 に、各ポリマーブラシ表面における 100%仔ウシ血清(FBS)の吸着量とポリマーブラシ層の膜厚との関係を示す。ここで、タンパク質吸着量は QCM-D 法により定量した。双性イオン型および非イオン型の poly(mOEGMA)ブラシ表面は、膜厚の増加とともにタンパク質の吸着量が劇的に減

Table 1. Static characteristics of polymer brush surfaces

Polymer	Dynamic contact angle (°)			ζ-potential* (mV)
	Advancing	Receding	Hysteresis	
Poly(MPC)	21	17	4	-3.6
Poly(CBMA)	22	16	6	-1.8
Poly(SBMA)	23	17	6	-7.8
Poly(HEMA)	65	24	41	-4.4
Poly(mOEGMA)	50	37	13	-3.5
Poly(TMAEMA)	62	19	43	45
Poly(SPMA)	30	28	2	-74

Measured on polymer brush surfaces with 5-nm-thick.

* ζ-potential was measured in 10 mM NaCl aqueous solution.

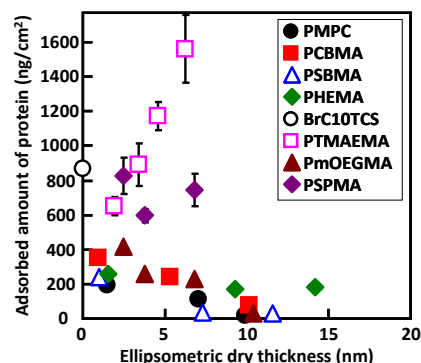


Fig. 8 Relationship between adsorbed amount of protein and ellipsometric thickness at different polymer brush surfaces.

少しした。つまり、10 nm 程度の膜厚を有する各ポリマーブラシ表面で、poly(MPC)ブラシ表面は 10 ng/cm² 以下、poly(SBMA)ブラシ表面で 30 ng/cm² 程度、poly(CBMA)ブラシ表面で 80 ng/cm² 程度、poly(mOEGMA)ブラシ表面で 30 ng/cm² 程度までタンパク質吸着量が低減した。非イオン型の poly(HEMA)ブラシ表面は、膜厚の増加に対してタンパク質吸着量がほぼ変わらず、15 nm 程度の膜厚で 180 ng/cm² 程度であった。一方イオン型のポリマーブラシ表面には、他のポリマーブラシ表面と比較して多くのタンパク質が吸着した。アニオン性の poly(SPMA)表面は膜厚によらず 700 ng/cm² 程度の吸着量である一方、カチオン性の poly(TMAEMA)ブラシ表面は膜厚の増加とともにタンパク質吸着量も増加し、最大膜厚の表面で 1600 ng/cm² 程度のタンパク質が吸着した。厚い膜厚のポリマーブラシ表面においてタンパク質吸着量がモノマーユニットの構造により異なることは、ポリマーブラシ構造がタンパク質吸着量を低減するための必須の条件とは限らないことを示す本研究の特長的な結果である。つまり、膜厚の増加とともに下地に存在する開始基固定化表面の疎水性の影響が減少し、ポリマー鎖自体の電荷特性や運動性、またはポリマーブラシ層の水和特性の影響が高まると考えられる。

次に、タンパク質吸着挙動をより詳細に解析するため、AFM 装置のフォースカーブ測定を利用して、タンパク質第一層とポリマーブラシ表面との直接的な相互作用力を評価した。つまり、ウシ血清アルブミン(BSA)やウシ血漿フィブリノーゲン(BPF)を化学的に固定化させたカンチレバーを各ポリマーブラシ表面に接近・接触させその後引き離す際のフォースカーブからタンパク質吸着力を算出した。100 点程度の測定の平均値をタンパク質吸着力とし、各ポリマーブラシ表面の膜厚に対する BSA の吸着力をプロットした(図 9)。双性イオン型および poly(mOEGMA)ブラシ層に対しては、膜厚の増加とともにタンパク質吸着力は低下し、poly(HEMA)ブラシ層に対しては非依存的であった。一方、カチオン性の poly(TMAEMA)ブラシ表面におけるタンパク質吸着力は膜厚の増加とともに増加する一方、アニオン性の poly(SPMA)ブラシ表面に対しては非常に小さかった。使用した BSA は生理条件下で全体として負の電荷を有するタンパク質である。このため、カチオン性表面との強い相互作用力は静電的な引力が、アニオン性表面との弱い相互作用力は静電的な斥力が大きく影響を与えていると考えられる。これらの結果から、親水性ポリマーブラシ表面の化学的もしくは 3 次元物理的構造がタンパク質吸着力に多大な影響を及ぼすことがわかった。特に poly(MPC)を含む双性イオン型ポリマーブラシ層で従来達成し得なかった低レベルのタンパク質吸着力を実現した。

続いて、モデル表面におけるタンパク質吸着挙動をより明確にするため、タンパク質吸着量とタンパク質吸着力の関係を定量的に評価した(図 10)。表面でのタンパク質吸着が単層吸着以下に抑制された双性イオン型および非イオン型ポリマーブラシ表面において、タンパク質吸着量とタンパク質吸着力の間に線形的な相関があることがわかった。この結果は、表面とタンパク質の直接的な相互作用力が単層吸着以下の吸着量を決定することを示唆する。つまり、双性イオン性または poly(mOEGMA)ブラシ表面の高いタンパク質吸着抑制能は、タンパク質との直接的な相互作用が非常に小さいことに由来することがわかった。一方、多層吸着が誘起されるイオン性のポリマーブラシ表面はこの相関から外れ、タンパク質吸着量が高い結果となった。タンパク質吸着力は吸着タンパク質第一層と表面との間の相互作用を検出するのに対し、タンパク質吸着量は表面に吸着したタンパク質層の総量を検出するため、多層吸着が誘起される表面では単層以下の吸着に抑制する表面とは異なる相関が得られ

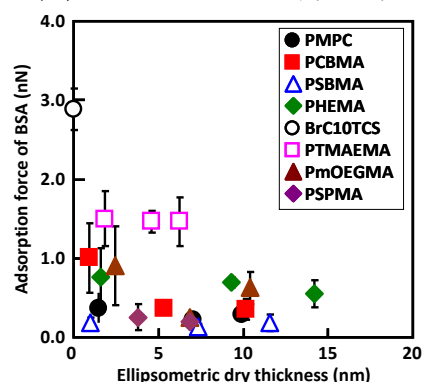


Fig. 9 Relationship between adsorption force of BSA and ellipsometric thickness at different polymer brush surfaces.

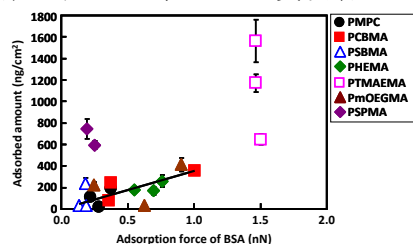


Fig. 10 Relationship between adsorbed amount of protein and adsorption force of BSA at different polymer brush surfaces.

たとえられる。

3. マテリアル表面の分子鎖運動性評価(平成 24 年度)

マテリアル表面に存在する分子鎖運動性を評価し、これと生体応答との相関を定量的に解析することは、表面の動的特性を考慮した新規な表面設計を行うにあたり必須である。そこで由井グループとの共同研究により、ポリロタキサン表面における動的特性を QCM-D のエネルギー散逸量により定量的に評価する手法を確立した(由井グループ報告項目4)。さらに、モデル表面を提供するポリマーブラシ表面へこの手法を応用し、分子鎖運動性のみならず、表面担持水分量を定量的に解析することに成功した。具体的には、ポリマーブラシ層を構築する前後の Δf と ΔD を乾燥中および水中の状態で測定し、水中での分子運動性因子(Mf、 $\Delta D/\Delta f$)およびポリマーブラシ層に含有される水分量を算出した。図 11 に 6 種類のポリマーブラシ層において算出された Mf および水分量の関係を示す。Poly(HEMA)および poly(TMAEMA)ブラシ表面は Mf および水分量ともに非常に小さく、疎水性であるため分子鎖運動性・水分量とも非常に小さいと考えられる poly(BMA)ブラシ表面と同等の動的特性であることがわかった。Poly(mOEGMA)に関しては、表面水分量は小さく、Mf が大きい表面であった。これは側鎖に存在するメキシオリゴエチレングリコール鎖の運動性が反映された結果であると考えられる。Poly(MPC)ブラシ表面に関しては、Mf が小さく、表面水分量は大きい表面であった。Poly(MPC)鎖はかさ高い側鎖構造を有していることから主鎖が剛直である一方で、高い膨潤率を有することがこの結果を反映したと考えられる。動的特性に乏しい poly(HEMA)ブラシ表面はタンパク質との相互作用が大きかったことに対して、poly(MPC)および poly(mOEGMA)ブラシ表面はタンパク質との相互作用が小さく、タンパク質吸着量は $10\text{ng}/\text{cm}^2$ 以下と、ほとんど認められないことから、マテリアル表面の分子鎖運動性や担持水分量がタンパク質吸着挙動に大きな影響を与えることが示された。

4. マテリアル表面の水の状態の解析(平成 21-23 年度)

水分子はタンパク質より先にマテリアル表面と接し、種々の分子間相互作用の媒体となる。このためマテリアル表面の水の状態、すなわち水分子の運動性がタンパク質吸着挙動を決定する要因のひとつであると考えられる。マテリアル表面の水の状態を解析する手法は多くの場合、全反射赤外(ATR-FTIR)分光法や和周波発生(SFG)分光法など分光学的手法に限られている。本研究ではより高い時間分解能で水分子の運動性を評価するため、核磁気共鳴(^1H -NMR)法を用いた水和構造解析を行った。特に表面特異的な水分子の運動性を評価するため、シリカ粒子の空隙に封入された水分子を測定対象とした。シリカ粒子表面に種々の化学構造を有するポリマーブラシ層を構築することで、ポリマーブラシ層の特性に強く影響を受けた水分子の運動性を評価することが可能となった。図 12 に各ポリマーブラシ層で修飾されたシリカ粒子間に封入された水の自己拡散係数を示す。Poly(HEMA)ブラシ表面は、最も大きな水の拡散係数を有した。しかしながら、poly(HEMA)鎖は非水溶性であり、QCM-D 測定から poly(HEMA)ブラシ層内部にはほとんど水が存在しないことが示された。つまり、poly(HEMA)ブラシ表面近傍の水和様式は、他の水溶性ポリマーブラシ表面とは異なると考えられる。水溶性ポリマーブラシ表面を比較すると、poly(MPC)ブラシ表面が最も高い水分子の拡散係数を有していた。これは poly(MPC)ブラシ表面の水分子が高い運動性を有することを示す。他の双性イオン型もしくは poly(mOEGMA)ブラシ表面近傍の水分子の拡散係数と比較しても、イオン性ポリマーブラシ表面

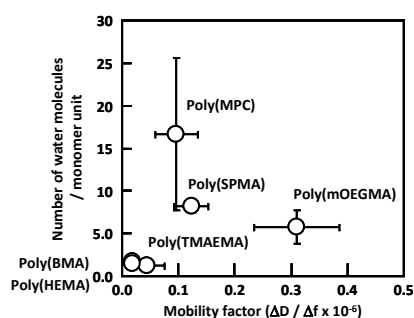


Fig. 11 Mobility factor (Mf) of grafted polymer chains and amount of captured water into polymer brush layers at different polymer brush surfaces.

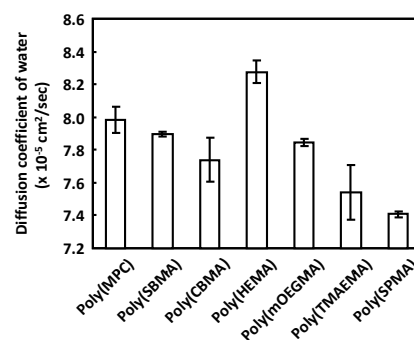


Fig. 12 Diffusion coefficient of water molecules around different polymer brush surfaces.

近傍の水分子の拡散係数は小さかった。これはポリマー鎖との強い相互作用により、イオン性ポリマーブラシ表面近傍の水分子の運動性が抑制されていることを示唆した。このように、微小シリカ粒子が形成するナノ間隙と ^1H -NMR測定による磁気緩和特性を組み合わせることにより、マテリアル表面の水和構造を定量的に評価できた。

5. 水分子運動性とタンパク質吸着挙動の定量的解析(平成 23-24 年度)

モデル表面における水和構造とタンパク質吸着挙動の関係を定量的に評価するため、各ポリマーブラシ表面におけるタンパク質吸着力と水分子の拡散係数をプロットした(図 13)。Poly(HEMA)ブラシ表面近傍の水分子の拡散係数は、4 で述べたような理由から特異な測定点であると考えられる。また、イオン性ポリマーブラシ表面におけるタンパク質吸着力には、水和構造の影響だけでなく、静電的相互作用の影響も強く受けると考えられる。このような事実を考慮すると、図 13 により、水分子の拡散係数の増加に伴い、タンパク質吸着力が減少することがわかった。つまり、マテリアル表面近傍の水分子運動性が高い表面ほど、タンパク質との相互作用が低減することがわかった。タンパク質はそれ自身の周囲の水和層により構造・活性が維持されており、外部要因でこの水和層が乱されると、変性や凝集などが引き起こされる。このようなことから、活発に運動する水和層を有する表面では、タンパク質自身の水和層が乱されにくく、高次構造が維持されているため、タンパク質との直接的な相互作用が低減され、高いタンパク質吸着抑制能が実現されたと考えられる。特に、リン脂質極性基であるホスホリルコリン構造は疎水性水和を誘起するため、周囲の環境変化に対して影響を受けにくい安定な水和構造を提供できると考えられる。

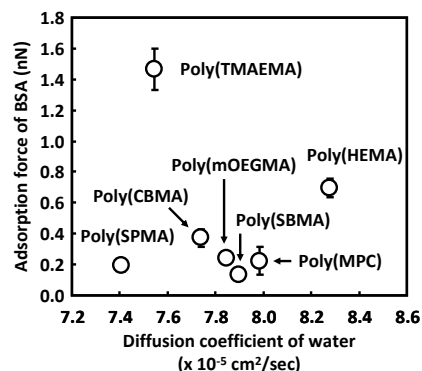


Fig. 13 Relationship between adsorption force of BSA and diffusion coefficient of water molecules around different polymer brush surfaces.

(2)研究成果の今後期待される展開

本研究により、現時点で最大のタンパク質吸着抑制能を有する表面の水分子運動性や分子鎖運動性が定量的に明らかとなった。特に、水分子が水素結合を用いて形成するネットワーク構造を乱さないリン脂質極性基は生体分子との相互作用を完全に抑制するための重要な官能基であることがわかった。このような知見から、リン脂質極性基をより濃縮した表面構造を構築する表面分子設計を展開することにより、生体分子の吸着を完全に抑制するマテリアル表面が達成される。また、このような分子設計を最大限に生かし、マテリアル表面と細胞や組織などとの非特異的な相互作用を完全に除去することが可能となれば、細胞接着に関わるとされるオリゴペプチドやタンパク質が細胞接着に与える機能の本質を明らかにすることができ、再生医療工学や細胞工学等の研究領域の発展にマテリアル工学の観点から貢献できると考えられる。

一方、界面における分子運動性は、界面を構成する固体間の潤滑特性という観点からも極めて重要な知見を与えた。事実、poly(MPC)をグラフトした表面において、ナノレベルでの摩擦係数を測定すると、グラフトしない場合や他のポリマーをグラフトした場合に比較して、有為に低い値となった。これは、現在利用されている医療デバイス界面における摺動特性を劇的に改善することに結実する。本研究で得られた知見の一部は、「長寿命型人工股関節」の開発段階において基礎として有効に応用され、高齢社会に対応できる医療デバイスを実現につながり、大きな社会貢献となっている。

4. 3 親水性鎖の動的特性と特異的リガンド導入による慢性炎症の抑制

(国立循環器病研究センター研究所 山岡グループ)

(1)研究実施内容及び成果

1. 炎症応答・再生反応に与える動的分子鎖の影響の解明(平成 20-24 年度)

バイオマテリアル表面に存在する親水性高分子鎖や生理活性リガンド分子の動的特性が生体応答に与える影響を *in vivo* において系統的に解析するために、これらの表面を有する材料を皮下に埋入した時に誘導する周囲組織や浸潤細胞のフェノタイプを遺伝子網羅解析により評価した。具体的には、石原Gで調製されたMPCポリマー、動物由来のコラーゲン、由井Gで調製されたPiBMA-PEG-PiBMA ブロック共重合体(PEGループ表面を構築)をコーティングしたポリエチレン多孔体をマウス皮下に移植し、カプセル化層の厚さ、好中球・白血球・マクロファージの遊走量、さらに治癒や炎症に関連するマクロファージの分極特性、多孔体に浸潤した細胞が発現する遺伝子を解析した。サンプル間で発現強度に2倍以上の差があった 2928 遺伝子のクラスターリング解析の結果、MPCポリマーとPEGループは遺伝子フェノタイプに相同性があることが明らかとなり、以前より知られている生体親和性の傾向を遺伝子レベルで支持する結果であった(図 14)。さらに、各サンプル間において顕著に発現量の大きく異なる遺伝子群の抽出も行い、MPC では血管新生抑制性遺伝子の高発現に伴う能動的バイオイナート性や、表面特性に応じた T 細胞の分化やマクロファージの分極挙動が差異を示唆する知見も得ており、引き続き RT-PCR による定量的な評価を行っている。

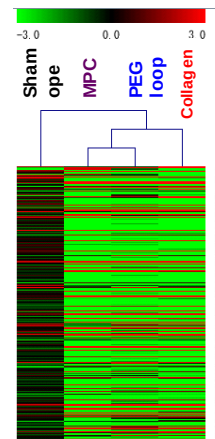


Fig. 14 Clustering analysis of genes differentially expressed between surfaces.

2. 合成システムの確立(平成 19-22 年度)

異なる構造を有する親水性鎖をバイオマテリアル界面に固定化するために、ポリエチレンリコール(PEG)と *n*-ブチルメタクリレート(nBMA)よりなるジおよびトリブロック共重合体を原子移動ラジカル重合(ATRP)法によって合成した。PEG (Mw; 2000, 4000, 10000)と PEG-OMe (Mw; 2000, 4000) の OH 末端に 2-ブromoイソブチリルブロミドを導入した高分子開始剤を合成し、PEG 含率が 5 または 10 wt%となるように nBMA を重合した。得られた PEG-PnBMA ジ/トリブロック共重合体の分子量、PEG 含率および分子量分布は ¹H-NMR と GPC を用いて測定した(表 2)。本方法で、分子量分布が小さく、かつ目的とした PEG 含率の PEG-PnBMA ジ/トリブロック共重合体を得ることができた。得られた PEG-PnBMA ジ/トリブロック共重合体のエタノール溶液を基材へコーティングすることにより、グラフト型およびループ型の PEG 鎖が固定化された界面を作製した。ポリエステル基板上に作製した PEG 界面の水接触角は、いずれのポリマーの場合も 30 度ほど小さくなり、ブロック共重合体の PEG 鎖が界面へグラフト型もしくはループ型に露出することで親水化されていることが示唆された。さらに、QCM-D を用いて PEG-PnBMA ジ/トリブロック共重合体コーティング界面の Mf を測定したところ、いずれの PEG 鎖長においてもジブロック共重合体の方がトリブロック共重合体と比較して高くなる傾向があった(図 15)。すなわち、自由末端を有するグラフト型の PEG 鎖は、両末端が基材に固定されたループ型よりも、動的特性に優れることが示唆された。

3. 細胞材料相互作用の検証(平成 21-24 年度)

前述の、PEG グラフトならびループ型界面に対する、血清タンパク質の吸着と、血小板ならび HUVEC の接着挙動を評価した。各界面に対する BSA ならびにヒト血漿フィブリンノーゲン(HPF)の総吸着量を QCM-D を用いて測定したところ、BSA はグラフト型・ループ型にかかわらずいずれ

Table 2 Chemical properties of PnBMA-PEG di/tri-block copolymers.

Copolymer	PEG cont. (wt. %)	PEG cont. ^{a)} (wt. %)		Mw / Mn ^{b)}
		理論値	実測値	
PnBMA-PEG ₂₀₀₀ -OMe	5	43000	4.6	1.15
PnBMA-PEG ₂₀₀₀ -PnBMA		43000	4.7	1.24
PnBMA-PEG ₄₀₀₀ -OMe	5	85000	4.7	1.23
	10	33000	12.3	1.19
PnBMA-PEG ₄₀₀₀ -PnBMA	5	80000	5.0	1.26
	10	55000	7.3	1.18
PnBMA-PEG ₁₀₀₀₀ -PnBMA	5	160000	6.4	1.59
PnBMA	-	37000	-	1.15

^{a)} Estimated by ¹H NMR spectroscopy (Solvent: CDCl₃)
^{b)} Estimated by GPC (Mobile phase: CH₂Cl₂) (Standard: PS)

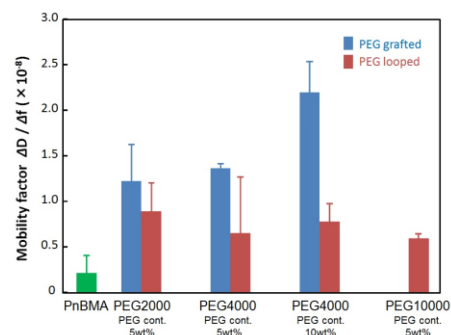


Fig. 15 Mobility factor (Mf) of different surfaces immobilized with PEG-PnBMA block copolymers.

の PEG 界面においても親水化に基づく吸着抑制が認められた。それに対して HPF は、いずれの PEG 鎖長においてもグラフト型よりループ型界面に多く吸着する傾向があった。PEG ループ型界面に対する特徴的な HPF の吸着挙動をより詳細に検討するため、各界面に吸着した HPF の高次構造の差異を、HPF の α 鎖および γ 鎖と特異的に結合する各抗体を用いた ELISA 法によって評価した(図 16)。その結果、いずれの PEG 鎖長の界面においても、 α 鎖の露出量はグラフト型およびループ型でほぼ同様であったのに対し、 γ 鎖の露出量はループ型の方がグラフト型と比較して有意に多くなった。すなわち、界面に吸着した HPF の高次構造がグラフト型とループ型各界面で異なることを示している。さらに興味深いことに、各界面の Mf と吸着 HPF の γ 鎖の露出傾向には高い相関性 ($R^2=0.74$) が認められ、界面 PEG 鎖の分子運動性が高くなるとより安定な水和層が形成され、その結果として吸着した HPF の高次構造変化が抑制されると推測される。

これら PEG 界面に対するヒト血小板粘着性を評価したところ、粘着血小板数はグラフト型およびループ型いずれの PEG 界面においても PnBMA と比較して顕著に減少した。しかし、粘着した血小板の面積はいずれの鎖長の PEG 界面においてもループ型の方がグラフト型よりも大きくなり、形態変化が促進することが分かった。これら粘着血小板の数および面積(形態変化の程度)は、先述した吸着 HPF の α および γ 鎖の露出傾向と高い相関性が認められ、PEG 界面への血小板の粘着挙動が HPF の吸着量のみならず、その高次構造や配向にも大きく影響されることが明らかとなった(図 17)。固定構造(グラフト型/ループ型)の異なる界面 PEG 鎖は、自由末端の有無に基づく分子運動性を示し、それが異なるタンパク質吸着挙動、とくに吸着タンパク質の高次構造変化を導くことによって、結果的に血小板粘着に大きく影響することが明確となった。

さらに、各 PEG 界面に対する HUVEC の接着挙動を評価したところ、血小板と同様に、HUVEC の細胞骨格形成は分子運動性の低いループ型界面上で促進される傾向があった。これは、HUVEC が接着斑を介して界面に吸着したフィブロネクチン等のタンパク質の運動性を感知し、そのテンションに対応した細胞骨格を形成したことを示唆している。界面 PEG 鎖の構造や運動性が吸着タンパク質の高次構造や運動性に影響することは前述のとおりであり、本研究の一連の結果は、これらがバイオマテリアル界面に対する生体応答を制御するための重要な因子になりうることを強く支持するものである。

4. 高機能性動的配列表面の策定と細胞応答評価 (平成 21-24 年度)

細胞接着性ペプチド(RGDS)を有するポリロタキサン(PRX)よりなる高機能性動的表面を構築するため、プロパルギル基を側鎖に有するペプチド(Ac-G(propargyl)-G₃-RGDS)を Fmoc 固相法によって合成した。逆相 HPLC で精製されたペプチドを、由井グループにてモノアジド化 CD と PEG とからなるアジ

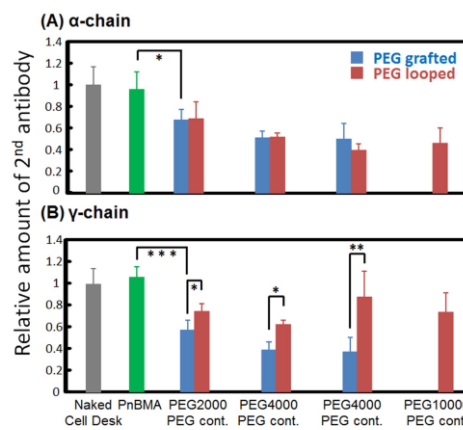
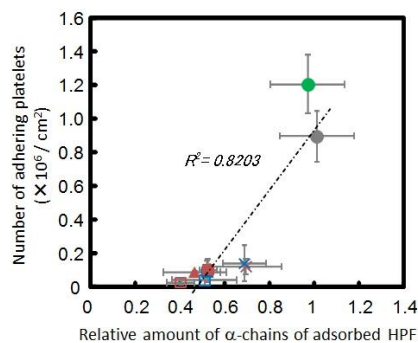


Fig. 16 Relative amount of (A) α -chain and (B) γ -chain of adsorbed HPF on different surfaces.

(A) α -chain of adsorbed HPF vs. Num. of adhering platelets



(B) γ -chain of adsorbed HPF vs. Area of adhering platelets

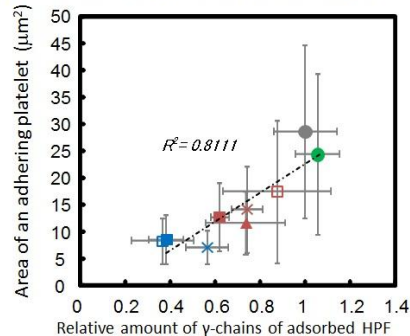


Fig. 17 Correlation between the conformation of adsorbed HPF and platelet behaviors.

ド化ポリロタキサン・ブロック共重合体へクリック反応によって導入することで、RGDS 含有ポリロタキサン (RGD-PRX) を調製した。RGD-PRX よりなる表面への HUVEC 接着性を評価したところ、由井グループで解析された繊維芽細胞の接着挙動と同様に、HUVEC の接着数は導入された RGD の密度に規定された。また、RGD-PRX 表面での HUVEC の接着および形態変化は、対照として作製した RGD 導入メタクリレート系ランダム共重合体表面 (RGD-random) よりも僅かに抑制された (図 18)。これは、RGD-PRX 表面では HUVEC の細胞骨格形成が成熟されていないことを意味しており、上述の由井グループでの検討における柔軟な表面に対する細胞接着挙動と酷似している。これらの結果は、細胞が接着斑を介して RGD-PRX 表面の RGD ペプチドの分子レベルの可動性を検知していることを示唆している。

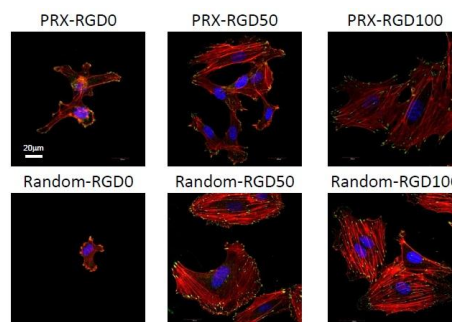


Fig. 18 Confocal images of adhering HUVECs on PRX-RGD and MEA-RGD surfaces. F-actin is stained in red, phosphorylated focal adhesion kinase in green and nucleus in blue.

5. 再生組織の機能性と最適化(平成 21-23 年度)

バイオマテリアル表面の物理・化学・生物学的特性によって、それらが埋入された際に引起される組織再生を主とした生体反応は大きく異なることが知られている。しかし、マテリアルの特性と生体反応との関係は未だ体系化されてはおらず、基礎的な知見の集約が望まれている。そこで、多孔質体の形状ならび表面特性が組織再生にどのような影響を及ぼすか評価することで、組織再生に有効な環境の最適化を試みた。具体的には、Poly(MPC-co-nBMA) (70/30)もしくはコラーゲン Type-I をコーティングしたポアサイズが30μmおよび150μmのポリエチレン製多孔質体(サンファイン™、旭化成ケミカルズ株式会社)をマウス皮下(ICR、♂、6週齢)へ埋入し、多孔質体周囲のカプセル化層の形成、多孔質体内部への細胞の浸潤や血管新生等を経時的に評価した。その結果、いずれのポアサイズの多孔質体においても、MPC ポリマーをコーティングしたものではカプセル化層厚は薄く、肉芽組織の形成も認められず、バイオイナートな特性が示された。一方、コラーゲンをコートしたものでは強い生体反応が引起され、その傾向はポアサイズが大きくなるとより顕著になった。また、未処理およびコラーゲンをコートしたポアサイズ150μmの多孔質体内部で、埋入28日後に複数の成熟した新生血管が認められたものの、MPC ポリマーコートではほとんど認められなかった(図 19)。また、コラーゲンでのみ、いずれのポアサイズの多孔質体内部においても成熟した新生血管が認められたことから、本来、細胞が浸潤しにくいポアサイズの小さな多孔質体でもその表面に機能性分子を導入することによって組織再生を誘導できることが明らかとなった。これらの結果は、多孔質体の表面特性と形状を緻密に最適化することによって組織再生を制御できる可能性を示唆しており、組織工学的手法による機能性組織の再生に重要な基礎的知見となりうる。

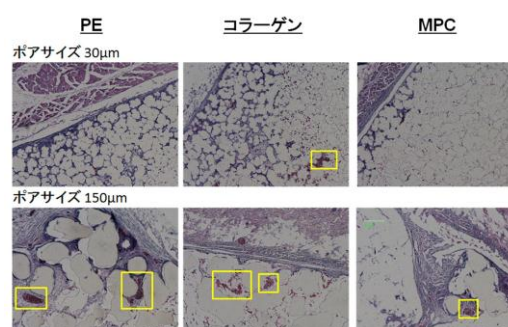


Fig. 19 Histological observation of PE porous scaffolds coated with collagen and MPC 28 days after implantation.

6. 細胞分化と動的特性【拍動】(平成 22-24 年度)

近年、様々な培養基材の特性が細胞機能発現や幹細胞分化挙動に影響を与えることが明らかにされている。これまでに、細胞接着活性や神経誘導活性を有するシグナル分子により修飾した界面による組織再生を見いだしてきた。一方、組織再生が困難とされている心筋組織の再生法開発においても、自己拍動する心筋細胞の大量培養と機能維持ができれば、心筋梗塞や拡張型心筋症の治療に有効である。そこで、これまでに構築した動的界面を用いて、幹細胞から心筋細胞への分化効率の向上と長期機能維持を目指した。マウス胎児の癌腫由来細胞株である P19CL6

細胞を、様々な培養基材上に播種し、心筋細胞への分化誘導因子である DMSO (1%) 含有培地 (10% FBS in DMEM) にて 4 日間培養し、その後、約1ヶ月間 DMSO 不含培地 (10% FBS in DMEM) にて培養して、自己拍動コロニー数を位相差顕微鏡下にて経時的に計測した。また、心筋分化マーカータンパク質である GATA binding protein4 (GATA-4) および NK2 transcription factor related, locus 5 (Nkx2-5), Hyperpolarization activated cyclic nucleotide-gated potassium channel 4 (HCN4), α -Myosin heavy chain (α -MHC) などの遺伝子発現量をリアルタイム PCR 法により測定した。心筋分化の初期段階に発現が上昇する転写因子 GATA4 の mRNA 量を測定した結果、ポリスチレンに比して I 型コラーゲンおよびゼラチン、ポリリジン上において著しい発現量の増加が見られた (図 20)。一方、フィブロネクチン上では、著しい発現量の増加は見られなかったことから、培養基板表面にコートされたマトリクスタンパク質の組成により、心筋細胞への分化挙動が著しく異なることが明らかとなった。一方、各基盤上における拍動コロニー数は、ポリリジン上において著しく増加した。細胞の播種から 10 日前後において、拍動コロニー数は急激に増加して 17 日頃にピークとなり、その後は緩やかに減少する傾向が見られた。ポリリジン上において、心筋の拍動と深く関わるタンパク質として知られる α -MHC の mRNA 発現量が著しく増加しており、細胞機能に大きな影響を与えたことは明らかである。しかしながら、コラーゲンやフィブロネクチンといった生物学的な活性を有する細胞外マトリクスタンパクよりも、生物学的に非活性なポリリジンでこのような著しい活性の向上が見られたことの一因は、その物理化学的要因 (メカノキュー) であると考えられ、現在、その柔軟性と動的特性の影響を定量的に進めているところである。

7. ポリロタキサン表面における細胞・血小板応答(追加項目)(平成 23-24 年度)

由井グループで得られた血漿タンパク質の非特異的応答の解析結果と、それに基づくと考えられる血小板反応の相関を明確にすることを目的として、ポリロタキサンもしくは PEG 鎖の固定化様式の異なる SAM 表面に対するヒト血小板反応について評価を行った。SAM は、由井 G で調製された PEG もしくはメチル化 α -CD と PEG とからなる水溶性ポリロタキサン (PRx) の片末端もしくは両末端をチオール基を介して金基板上に固定化したループならびにグラフト表面を用いた。まず、ヒト全血 (クエン酸血) より回収した多血小板血漿 (PRP) を各 SAM 表面に播種し、血小板接着数および接着形態 (接着面積) の評価を行った。その結果、血小板の粘着数とその面積には強い相関があり、その傾向は PRX < PEG でかつグラフト < ループとなった (図 21)。これは、由井グループによって明らかにされた各表面に対する吸着フィブリノーゲンの γ 鎖の露出と関連しており、表面の動的特性によって GPIIb/IIIa を介した血小板粘着を制御できることが明らかとなった。さらに、未接着血小板の GPIIb/IIIa 活性化について PAC-1 モノクローナル抗体を用いた FACS 解析を行ったところ、PRX 固定化表面に接触した血小板は活性化が抑制されていることも明らかとなった。

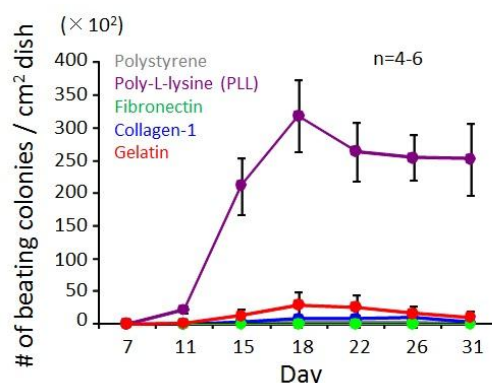


Fig. 20 Cardiac differentiation of P19CL6 stem cells on different surfaces.

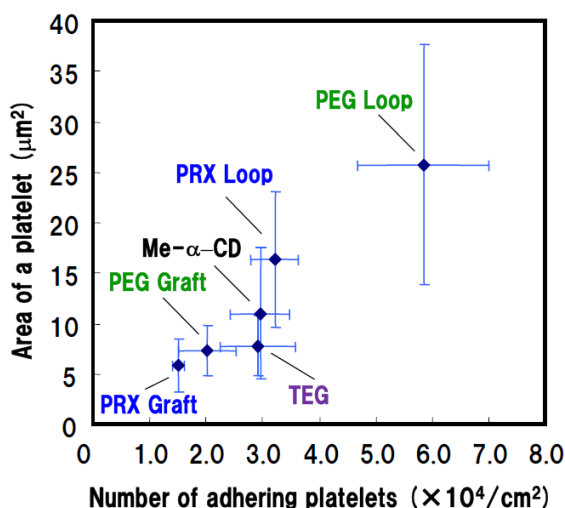


Fig. 21 Correlation between number and area of adhering platelets on PEG or PRx-immobilized SAM.

引続いて、由井グループで調製されたポリロタキサン・ブロック共重合体をコートして得られたポリロタキサン・ループ界面に対する血小板およびHUVEC 接着挙動を解析した。その結果、血小板および HUVEC の接着数は、OMe 化ポリロタキサン表面で、PEG ループならび未 OMe 化ポリロタキサン表面と比較して飛躍的に増加した。これは、フィブリノーゲンやフィブロネクチンの吸着量ならび高次構造が界面の分子運動性に大きく影響されることに基づく結果と考えられる。また、OMe 化ポリロタキサン表面では、血小板ならび HUVECs が多く接着するのにもかかわらず、それらの形態変化(細胞骨格の成熟)は抑制された(図 22)。すなわち、いずれも OMe ポリロタキサン表面の高い分子運動性を検知し、柔軟な表面と同様の挙動を示しているものと考えられる。実際に各表面の Mf と接着した HUVEC のアクチンファイバーの配向角の分散は高い相関を示していたことから、HUVEC が OMe ポリロタキサン表面の分子レベルの運動性を検知していることは明白である。OMe ポリロタキサン表面は、細胞接着を促進と細胞骨格の成熟抑制という、これまで相反すると思われていた挙動を制御できる新しいプラットフォームとなりうる。

この OMe ポリロタキサン表面の特徴的な振る舞いをより詳細に解析するために、由井グループで調製された CD 数の異なる一連のポリロタキサン・ブロック共重合体ならびにそれらと同様な OMe 組成を有するメタクリレート系ランダム共重合体よりなる表面に対する HUVEC 接着挙動を解析した。その結果、OMe 化度の高い PRX 表面で HUVEC の接着が促進され、その傾向は各表面の Mf と相関が認められた。引続き、接着した HUVEC の面積やアクチンファイバーの配向性などから形態変化を詳細に解析し、由井グループで得られる物理化学的知見との相関を明確にする。

(2)研究成果の今後期待される展開

炎症応答・再生反応に与える動的分子鎖の影響の解明においては、遺伝子チップを用いて得た膨大なデータの中から、バイオマテリアルが引起す生体反応に強く関与している遺伝子の抽出に着手できつつある。今後、指標となりうる遺伝子群を体系化することができれば、医療用デバイスの生体親和性を評価する新たな基準を提供することが可能となる。また、特定の生体反応を誘導できるような新たなバイオマテリアル設計にも貢献できるものと期待される。

PEG 鎖の固定形状に注目した細胞材料相互作用の検証の結果は、これまでは混用されてきた PEG グラフト表面とセグメント化ポリウレタンのような PEG ループ表面を明確に区別することができた点で、極めて学術的価値の高い基礎的知見と考えられる。得られた界面分子の構造および運動性の知見から、現在臨床で用いられているような抗血栓性材料を改良することによって、より優れた医療デバイスの開発に繋がるものと考えられる。

ポリロタキサン表面における細胞・血小板応答の解析より、バイオマテリアルに対する細胞挙動を制御する新たな因子として分子運動性を提唱することができたことに加えて、高い運動性を有する OMe ポリロタキサン表面において細胞の接着性向上と骨格形成の成熟抑制(未成熟段階の維持)が可能となったことが特筆すべき成果である。このような表面は、再生医療の有力な細胞ソースである ES 細胞や iPS 細胞のフィーダーフリーな未分化維持培養基材などへの応用が期待される。

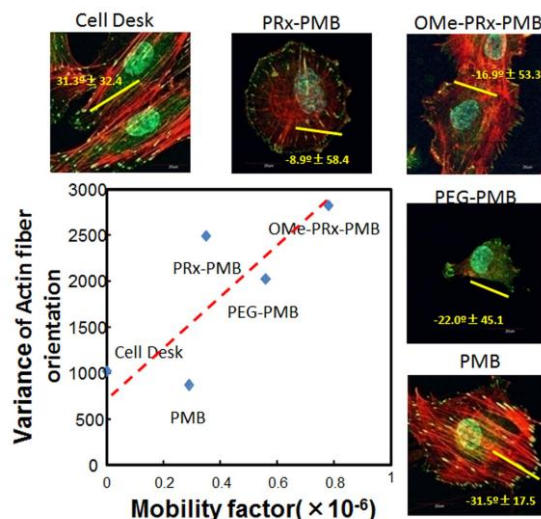


Fig. 22 Correlation between surface Mf and the variance of actin fiber orientation of adhering HUVECs.

4. 4 コラーゲンと高分子の物理的複合化に関する研究 (東京医科歯科大学 岸田グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

1. 軟組織と接着する高分子の探索 (平成 19ー21 年度)

2種の材料を接着・接合するにはエネルギー付与が必要である。本研究では、最小の物理および化学エネルギーの付与による高分子マテリアルと生体との接合を目指して研究を実施した。物理エネルギー付与法として、低侵襲でかつ組織接合が可能な超音波メスの凝固モードに着目した。この接合法は、80-120℃の熱と振動および圧着により、低侵襲な軟組織接着が可能というものである。この原理に着目し、その要素である振動・熱・圧力の個別制御による生体組織同士および生体組織と高分子マテリアル間の接合について検討した。

生体組織を用いた接着プロセスの検討の結果、熱、振動、圧力のエネルギーを付与することで、目的の接着は可能であるが、過剰なエネルギーによる組織損傷や高分子材料の破断を確認した。また周辺組織の細胞への影響の可能性も示された。そこで、本研究では振動、熱、圧力のエネルギー制御を行い、生体組織を構成するコラーゲンと高分子材料を接着させ、微小振動融着法による生体組織－高分子材料間の短時間接着について検討を行った。新規に装置を製作し、従来の1/10程度のエネルギーによる接着について検討した。結果の一例を図23に示す。上部が心膜、下部が大動脈である。本装置を使用し、低エネルギーで振動・熱・圧着力を付与することで、組織損傷を引き起こすことなく生体接着が実現可能であった。



Fig. 23 Cross-sectional view of the adhesive site between pericardium and aorta (EVG staining) .

次に、種々の高分子材料と生体との接着について検討し、接着可能な材料に共通する特性および接着の機序について検討した。図 24 に示すように、数種類の材料が本方法によって生体組織に接着することが明らかとなった。これらの材料に共通する特性を検討したところ、分子構造中に極性基を有していた。表面処理により、非接着性であったポリエチレン表面に水酸基、カルボキシル基などの極性基を導入したところ、接着が観察され、表面極性基の存在が生体接着に関係していることが明らかとなった。

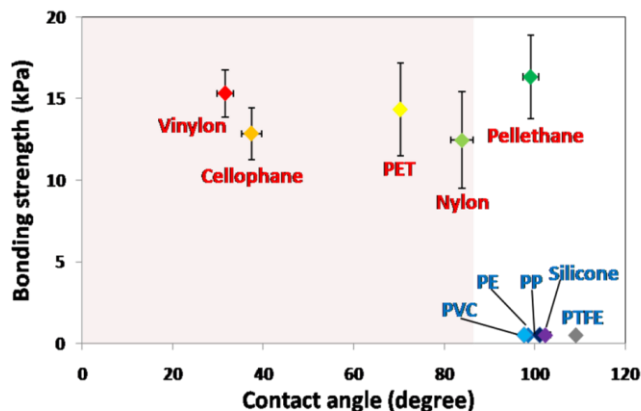


Fig. 24 Relationship between contact angle of materials and bonding strength.

生体と接合する人工材料のもう一つの候補材料として、合成高分子に対する生物由来材料を用いたマトリックスとして、生体組織構造を目指したコラーゲン組織体の作製とその特性について検討した。生体軟組織構造を再構築する基盤技術として、密度勾配型コラーゲン・

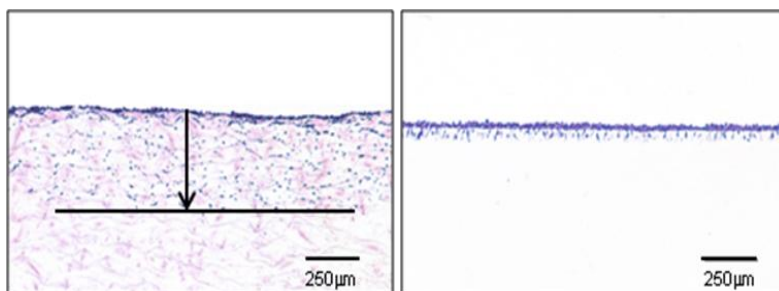


Fig. 25 H&E staining of L929 on 3LCM (Left) upper part (Right) below part.

マトリックスの作製を試みた。コラーゲン・マトリックスの構築の機構を知ること、高分子マテリアルとの複合化に必要な因子を知ることができると期待できる。ここでは、コラーゲン・マトリックス同士の接着を可能にするとともに細胞の浸潤制御や第二成分の付加を可能とした新規コラーゲン・マトリックスの開発を目的とした。セルカルチャーインサートに濃度の異なるコラーゲン水溶液を加えNaCl/Na₂HPO₄溶液で透析した。これによりフィブリル化を引き起こすことにより密度勾配を有するコラーゲン・マトリックスを作製した。コラーゲン染色の結果より、密度勾配を有するマトリックスが得られた。これはコラーゲン分子の分散速度がNaClの拡散速度に比べて遅いことによるものだと考えられた。SEMによる観察により、このマトリックスはフィブリル化していることが明らかとなった。吸水率はコラーゲン濃度の違いによって、短時間で平衡に達するスポンジ様の性質を示すものから、徐々に給水するゲル様の性質を示すものまでが得られた。生物学的評価では、細胞は密度の低い上層ではマトリックス内部に浸潤が見られるのに対し、下層では浸潤は見られず、単層を形成していた(図25)。これにより、マトリックスの密度を調整することで細胞の浸潤を制御することが可能であることが示された。本研究で得られたマトリックスは、生体組織の微細構造の生物活性との関連および生体—高分子マテリアル間の接着を検討する標準材料として有用である。

2. in vitro, in vivo評価 (平成22—24年度)

In vitroでの評価：生体内での治癒過程においては、繊維芽細胞が創傷部位においてコラーゲンを産生し、組織修復を行う。その修復過程において、高分子材料と生体組織の相互作用が決定される。再構築されたコラーゲン組織と高分子材料が相互作用する場合には接着、しない場合には非接着性となる。エネルギー付与なしで、コラーゲン組織体再構築の際にコラーゲン分子と高分子表面の高分子鎖を相互作用させることができれば、高い組織接着性が得られると期待される。これをまずin vitroで検討した。生体組織修復と同様のコラーゲン組織体形成の方法論について、コラーゲン分子の集合化プロセスを制御する手法を提案した。繊維芽細胞は、溶解しているコラーゲン分子を配列させながら沈澱させ繊維状(フィブリル)構造を形成すると考えられている。この組織再構築を模倣する方法論として、溶解しているコラーゲン分子の溶解性制御によって、生体組織と同様のフィブリル形成を実現する条件を探索した。図26に示すように、適切な添加物の存在下でコラーゲンの溶解性を徐々に低下させることによって、生体組織と類似したフィブリル構造が形成することを見いだした。この方法論を用い、コラーゲン分子のフィブリル化の過程において相互作用しうる高分子材料について探索を行い、分子レベルでの絡み合いの実現とこれを基盤としたマクロレベルでのコラーゲン／高分子材料複合層の形成について検討した。

ポリロタキサンで構成された動的界面をはじめとする高分子マテリアルを水晶振動子表面に形成し、これにコラーゲンを相互作用させてフィブリル形成を行わせた

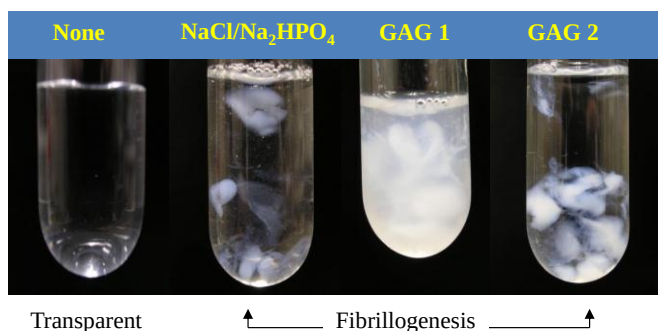


Fig. 26 Collagen aqueous solution with diverse additives (50mM).

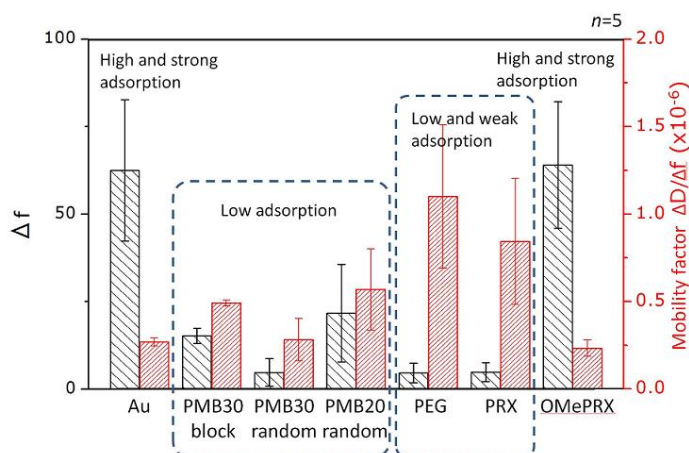


Fig. 27 Collagen adsorption and fibrillization on various surfaces.

場合について、原子間力顕微鏡および QCM-D を用いて検討を行った(図 27)。コラーゲン分子と動的界面上の分子の混合・相分離について検討を行った結果、動的界面上でのコラーゲンと高分子間の分子混合と思われる結果を得ることができた。これは予備的な検討結果であるが、動的表面の性状によって、コラーゲン分子の相互作用が異なり、吸着量だけでは不明であった、表面の高分子マテリアル鎖との相互作用が観察可能であることが示された。

In vivo での評価: 生体接着について、長期の接着、組織反応等について動物実験を用いて評価を行う実験系の確立を検討した。まず、生体内で安定に存在できるコントロールとして脱細胞化組織(皮膚)を用い、生体

反応性を評価した。脱細胞化組織と PMMA をラット背部皮下に埋植し4週間後の組織像を図 28 にしめす。脱細胞化組織周囲には炎症が観察されず、またカプセル層らしき組織像は密度が低く形成が不十分であった。また、脱細胞化組織内部への繊維芽細胞の浸潤も観察された。一方、PMMA は元来、生体反応性は低い高分子材料であるが、周囲に明確なカプセル組織形成を認め、また材料界面には炎症細胞の集積も観察された。これらの二つの組織像を生体組織と高分子の複合体のそれぞれ Positive control, Negative control とみなし、動的表面をもつ素材を同様にインプラントした際の生体接合評価とした。

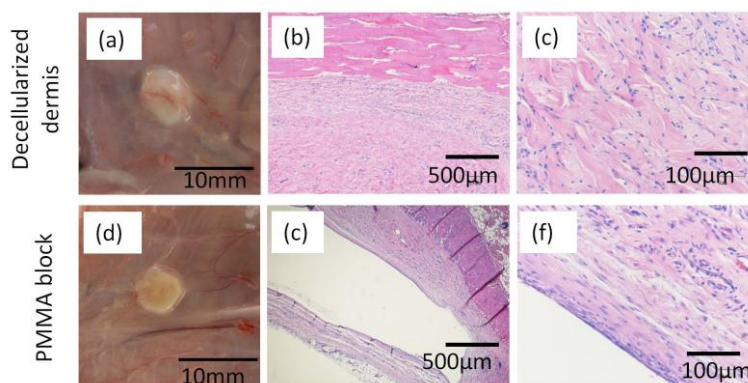


Fig. 28 Photographic images of transplanted sites (a,d) and histological images of implantation (b-f) at 4 weeks after implantation.

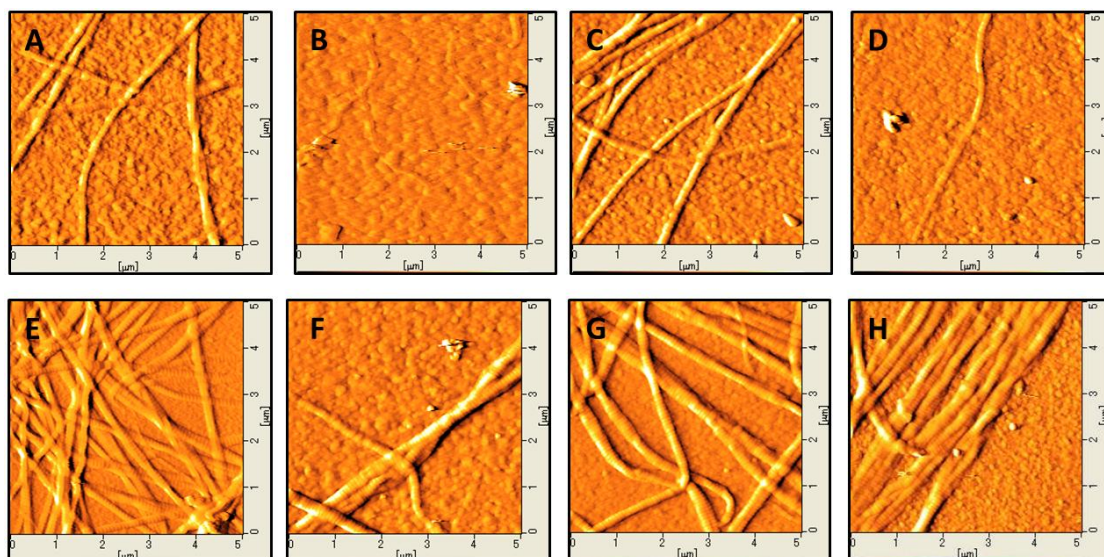


Fig. 29 Collagen fibrils formed on various surfaces after 10 minutes (upper) and 60 minutes (below) of collagen adsorption. PMB20(A,E), PEG-PMB20 (B,F), PRX-PMB20 (C,G), and OMePRX-PMB20 (D,H).

3. 動的表面と生体との接合評価(平成 23-24 年度)

2. で明らかとなったコラーゲンのフィブリル形成法を用いて、高分子材料および由井グループが作製した動的表面とコラーゲンとの相互作用を検討し、生体接合の可能性を検討した。図29に示すように、本報告書図3および4に示すMfの異なる表面上に於いて、コラーゲン・フィブリルの形成

の速度論および繊維配向性に差異が観察された。具体的には、Mfの値が近似しているMPCポリマー(PMB20)とポリロタキサン・ブロック共重合体(PRX-PMB20)では、化学組成は全く異なるものの、コラーゲン分子の初期吸着と初期繊維形成および60分後の形成量と配向のランダム性は酷似している(図29A,EとC,G)。一方、Mfの値が大きくなるに従い、初期吸着・初期繊維形成量が減少し、フィブリル形成反応速度が減少していることが分かる(図29B,FとD,H)。また、動的特性が顕著であるOMe化ポリロタキサン・ブロック共重合体(OMePRX-PMB20)表面上では、形成速度は遅いものの、配向性の高い繊維形成が観察された。以上により、表面の特性のうち、動的特性はコラーゲン組織化に影響を及ぼし、長期移植材料表面への応用が期待される。

4. 接合の生体内評価法の検討(平成21-23年度)

物理エネルギーを付与して生体組織と接合した高分子の生体内評価法の確立のために、まずPositive controlの検討を行った。生体適合性材料として脱細胞化組織を用い、これをブタ組織と

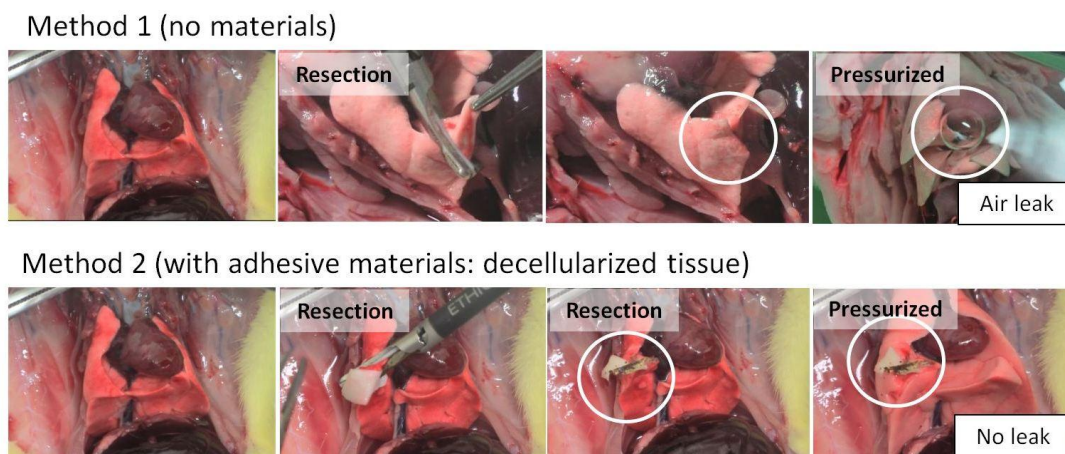


Fig. 30 Adhesion test of decellularized tissue – lung of rat.

接合するin vitro試験を行い、in vivoに適応する方法について検討した。フィルム状の高分子材料を想定し、接着するための生体組織として、肝臓、肺、皮膚、血管について開発した微小振動接着装置および市販の超音波メスを用いて接着実験を行った。その結果、肺の部分切除術を模した手術法を応用することで、動物への侵襲を最低限に抑えつつ接合の安定性について評価できると考えられた。この知見を基盤として、ラットを用いたモデル実験を行った。図30より明らかなように生体接着性の良好な脱細胞化組織を用いた場合、肺切除の断端部は高い機密性を保って接合し、空気が漏れることは無い。一方、接合不良の場合には空気が漏れていることが分かる。肺からの空気漏れは気胸を生じ、ヒトの場合には重篤な症状を引き起こす。以上のように、エネルギー付与による接合を評価する実験系を考案し、長期の観察を可能にする方法を立ち上げた。

5. 動的表面上での幹細胞動態(追加項目)(平成23-24年度)

山岡グループの6.では心筋分化の検討を行った。ここでは、同様のコンセプトである幹細胞の基盤認識能を利用した細胞分化による細胞-材料相互作用解析についてヒト間葉系幹細胞(hMSC)を用いて検討を行った。図31に結果の一例を示す。類似した化学組成を有しながら、一方は線状高分子(mOMe-random)、もう一方はポリロタキサン(OMe-PRX)である表面上にhMSCを播種した際の

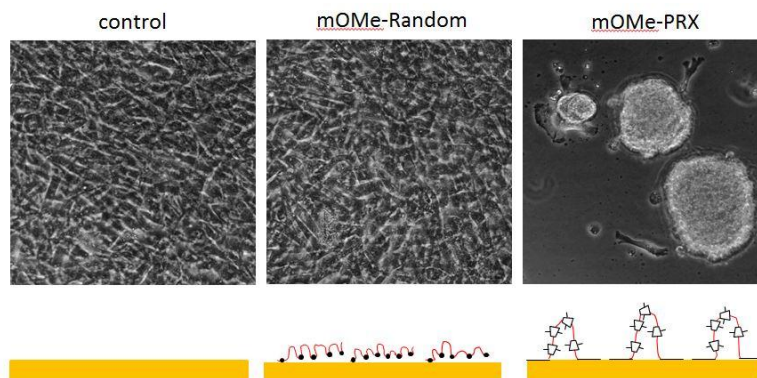


Fig. 31 hMSC culture on the dynamic surface.

細胞の接着・増殖挙動を観察した。図 31 より明らかなように、ポリロタキサン上の細胞は、スフェロイド状の集合塊を形成している。hMSC については、適切な誘導を行うと、骨芽細胞、脂肪細胞、軟骨細胞に分化することが知られているが、ポリロタキサン上の集合塊は、そのいずれの場合の培養像とも異なっている。mRNA 発現解析を行い、これらの細胞の分化挙動について検討している。

(2)研究成果の今後期待される展開

生体と長期にわたって接合できる材料およびその接合・非接合を制御する技術については、移植用人工材料の今後のブレークスルーにとって非常に重要な因子である。埋め込み型人工臓器・医療デバイスの機能性・安全性の向上のみならず、全く新しい移植材料・組織が提唱される可能性を広げるとともに、外科手術における支援についても大きな期待が寄せられている。本研究では、低侵襲医療デバイスとして注目を集めている超音波メスおよびその周辺技術に注目し、これらのデバイスで応用可能な材料開発を行うことで、マイクロサージェリーの簡便化、縫合・止血の迅速化・確実性向上を通じて、外科医の負担を軽減する技術への波及も視野に入れて研究を行った。接合を促進・向上するためにはコラーゲンの分子構造を制御しつつ、対象となる高分子材料の官能基を導入することが重要であることが分かり、これは生体内で安定に存在できる移植材料の開発に大きな指標を与える。また、接合する組織ごとに接合を補助する材料を容易にすることで、超音波メスと比較して大幅に低エネルギーで接着・接合が可能になることを見いだした。これは、新しい接合・止血デバイスの開発に大きく貢献すると期待される。

本研究で目指した生体接合は、材料との強固な接着だけでなく、周辺組織のリモデリングについても考察している。これは、直接、検討は行わなかったが材料の接着性が重要な因子となっている感染に対する抵抗性と連携していると考えている。強固な接合部の周辺に血管網が再構築されることによって生体と同等の坑感染性が実現可能となると考えており、今後さらなる接着部位の高機能化が必要となると予想される。

§ 5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0 件、国際(欧文)誌 96 件)

1. Hideto Utsunomiya, Ryo Katoono, Nobuhiko Yui, Tomoko Sugiura, Yoshiyuki Kubo, Yukio Kato, and Akira Tsuji, Cationic Polyrotaxanes effectively inhibit Uptake via Carnitine/Organic Cationic Transporter without Cytotoxicity, *Macromol. Biosci.* **8**, 655-659, 2008.
2. T. Morisaku, J. Watanabe, T. Konno, M. Takai, and K. Ishihara, "Hydration of phosphorylcholine groups attached to highly swollen polymer hydrogels studied by thermal analysis", *Polymer* **49**, 4652-4657, 2008.
3. K. Futamura, R. Matsuno, T. Konno, M. Takai, and K. Ishihara, "Rapid development of hydrophilicity and protein adsorption resistance by polymer surface bearing phosphorylcholine and naphthalene Groups", *Langmuir* **24**, 10340-10344, 2008.
4. J. Choi, T. Konno, R. Matsuno, M. Takai, and K. Ishihara, "Surface immobilization of biocompatible phospholipid polymer multilayered hydrogel on titanium alloy", *Colloid. Surf. B: Biointerface* **67**, 216-223, 2008.
5. K. Sawada, D. Terada, T. Fujisato, T. Yamaoka, and S. Kitamura, Cell removal with supercritical carbon dioxide for acellular artificial tissue, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **83**(6), 943-949, 2008.
6. T. H. Ying, D. Ishii, A. Mahara, S. Murakami, T. Yamaoka, K. Sudesh, R. Samian, M. Fujita, M. Maeda, and T. Iwata, Scaffolds from electrospun polyhydroxyalkanoate copolymers: Fabrication, characterization, bioabsorption and tissue response, *Biomaterials* **29**, 1307-1317, 2008.
7. S. Kakinoki, A. Panitch, D. A. Tirrell, and T. Yamaoka, Fundamental Studies on Genetically Engineered Elastin Model Peptides for Biomaterials, *Peptide Science* 2007,427-428, 2008.
8. A. Miskon, T. Yamaoka, S-H. Hyon, M. Kodama, and H. Uyama, Preservation of Porcine Hepatocytes in 3D Bioreactor at Room Temperature using Epigallocatechin-3-gallate, *Tissue Engineering* **15**(3), 345-353, 2009.
9. S. Kakinoki, S. Uchida, T. Ehashi, A. Murakami and T. Yamaoka, Modification of PLA Scaffolds Using Bioactive Peptide-Oligo (Lactic Acid) Conjugates, *Peptide Science* **2008**, 449-450, 2009.
10. D. Ishii, T. Hui Ying, A. Mahara, S. Murakami, T. Yamaoka, W. Lee, and T. Iwata. In Vivo Tissue Response and Degradation Behavior of PLLA and Stereocomplexed PLA Nanofibers, *Biomacromolecules* **10**(2), 237-242, 2009.
11. K. Nam, A. Murakoshi, T. Kimura, T. Fujisato, S. Kitamura, and A. Kishida, Study on the physical properties of the tissue-engineered blood vessel via chemical cross-linking and polymer-tissue cross-linking, *J. Artif. Organs* **12**, 47-54, 2009.
12. A. Miskon, T. Ehashi, A. Mahara, H. Uyama, and T. Yamaoka, Beating behavior of primary neonatal cardiomyocytes and cardiac-differentiated P19CL6 cells on different extramatrix components, *J. Artif. Organs* **12**, 111-117, 2009.
13. Yuichi Ohya, Shingo Takamido, Koji Nagahama, Tatsuro Ouchi, Ryo Katoono, and Nobuhiko Yui, Polyrotaxane composed of poly-L-lactide and alpha-cyclodextrin exhibiting protease-triggering hydrolysis, *Biomacromolecules* **10**, 2261-2267, 2009.
14. Dae Hyoek Yang, Ryo Katoono, Jun Yamaguchi, Yoshiko Miura, and Nobuhiko Yui, Immobilization of Polyrotaxane on a Solid Substrate as The Design of Dynamic Surface, *Polym. J.* **41**, 952-953, 2009.
15. Akihiro Takahashi, Ryo Katoono, and Nobuhiko Yui, Loose-Fit Polyrotaxane Composed of γ -CD and Single PEG Chain: Making Room in γ -CD Cavity for Additional Inclusion Complexation, *Macromolecules* **42**, 8587-8589, 2009.

16. K. Kitano, Y. Inoue, R. Matsuno, M. Takai, and K. Ishihara, Nanoscale evaluation of lubricity on well-defined polymer brush surfaces using QCM-D and AFM, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **74**, 350-357, 2009.
17. K. Fukazawa, and K. Ishihara, Fabrication of a cell-adhesive protein imprinting surface with an artificial cell membrane structure for cell capturing, *Biosensors and Bioelectronics* **25**, 609-614, 2009.
18. J. H. Seo, R. Matsuno, Y. Lee, M. Takai, and K. Ishihara, Conformational recovery and preservation of protein nature from heat-induced denaturation by water-soluble phospholipid polymer conjugation, *Biomaterials* **30**, 4859-4867, 2009.
19. J. H. Seo, R. Matsuno, M. Takai, and K. Ishihara, Cell adhesion on phase-separated surface of block copolymer composed of poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) and poly(dimethylsiloxane), *Biomaterials* **30**, 5330-5340, 2009.
20. K. Nam, T. Kimura, S. Funamoto, and A. Kishida, Preparation of a collagen/polymer hybrid gel designed for tissue membranes. Part I: Controlling the polymer-collagen cross-linking process using an ethanol/water co-solvent, *Acta Biomater.* **6**, 403-408, 2010.
21. K. Nam, T. Kimura, S. Funamoto, and A. Kishida, Preparation of a collagen/polymer hybrid gel for tissue membranes. Part II: In vitro and in vivo biological properties of the collagen gels, *Acta Biomater.* **6**, 409-417, 2010.
22. A. Miskon, T. Yamaoka, S-H. Hyon, M. Kodama, and H. Uyama, Preservation of Porcine Hepatocytes in 3D Bioreactor at Room Temperature using Epigallocatechin-3-gallate, *Tissue Engineering* **15(3)**, 345-353, 2009.
23. S. Kakinoki, S. Uchida, T. Ehashi, A. Murakami, and T. Yamaoka, Modification of PLA Scaffolds Using Bioactive Peptide-Oligo(Lactic Acid) Conjugates, *The Japanese Peptide Society* **2009**, 449-450, 2009.
24. D. Ishii, T. Hui Ying, A. Mahara, S. Murakami, T. Yamaoka, W. Lee, and T. Iwata, In Vivo Tissue Response and Degradation Behavior of PLLA and Stereocomplexed PLA Nanofibers, *Biomacromolecules* **10(2)**, 237-242, 2009.
25. D. Ishii, T. Hui Ying, T. Yamaoka, and T. Iwata, Characterization and Biocompatibility of Biopolyester Nanofibers, *Biocompatibility of Materials* **2**, 1520-1546, 2009.
26. S. Kakinoki, and T. Yamaoka, Stable modification of poly(lactic acid) surface with neurite outgrowth-promoting peptides via hydrophobic collagen-like sequence, *Acta Biomater.* **6**, 1925-1930, 2010.
27. A. Miskon, A. Mahara, H. Uyama, and T. Yamaoka, A suspension induction for myocardial differentiation of rat mesenchymal stem cells on various ECM proteins, *Tissue Engineering Part C* **16**, 979-987, 2010.
28. Ryo Katoono, Yuiochiro Kobayashi, and Nobuhiko Yui, "Preparation of loose-fit polyrotaxane composed of β -cyclodextrin and poly(ethylene glycol) derivatives through the slipping-expanding protocol", *Chem. Lett.* **39**, 892-893, 2010. (doi:10.1246/cl.2010.892)
29. Nobuhiko Yui, "Supramolecular Surfaces Modulating Cellular Response", *Adv. Sci. Tech.* **76**, 10-15, 2010. (doi:10.4028/www.scientific.net/AST.76.10)
30. Ryo Katoono, Yuichiro Kobayashi, Masayuki Yamaguchi, and Nobuhiko Yui, "Heat-induced supramolecular crosslinking of dumbbell-shaped PEG with β -CD dimer based on reversible loose-fit rotaxanation", *Macromol. Chem. Phys.* **212**, 211-215, 2011. (doi:10.1002/macp.201000548)
31. Hoon Hyun, and Nobuhiko Yui, "Mono-, di-, or triazidated cyclodextrin-based polyrotaxanes for facile and efficient functionalization via click chemistry", *Macromol. Rapid Commun.* **32**, 326-331, 2011. (doi:10.1002/marc.201000631)
32. Hoon Hyun, and Nobuhiko Yui, "Ligand accessibility to receptor binding sites enhanced by movable polyrotaxanes", *Macromol. Biosci.* **11**, 765-771, 2011. (doi:10.1002/mabi.201000507)

33. Tomo Ehashi, Hoon Hyun, and Nobuhiko Yui, "Anti-inflammatory response of mannose-conjugated polyrotaxane endocytosed by macrophage", *Macromol. Res.* **19**, 495-500, 2011. (doi:10.1007/s13233-011-0506-8)
34. K. Ishihara, and Y. Inoue, "Essential factors to make excellent biocompatibility of phospholipid polymer materials", *Adv. Sci. Technol.* **76**, 1-9, 2010. (doi:10.4028/www.scientific.net/AST.76.1)
35. Y. Inoue, and K. Ishihara, "Reduction of protein adsorption on well-characterized polymer brush layers with varying chemical structures", *Colloid. Surf. B: Biointerface* **81**, 350-357, 2010. (doi:10.1016/j.colsurfb.2010.07.030)
36. T. Kitagawa, Y. Inoue, M. Takai, K. Ishihara, "Monitoring of initial cell adhesion process on nanometer-scaled and organized surfaces", *Eur. Cell. Mater.* **20**, Suppl. 3, 138-139, 2010.
37. K. Ishihara, T. Nakanishi, M. Takai, and Y. Inoue, "Nanoforce measurement during protein adsorption by well-controlled polymer brush surfaces", *Eur. Cell. Mater.* **20** Suppl. 3, 123-124, 2010.
38. K. Fukazawa, Q. Li, S. Seeger, and K. Ishihara, "Molecular-nanointegrated surface for selective protein recognition by molecular imprinting concept", *Eur. Cell. Mater.* **20** Suppl. 3 86-87, 2010.
39. Y. Inoue, T. Nakanishi, and K. Ishihara, "Adsorption force of proteins against hydrophilic polymer brush surfaces", *React. Funct. Polym.* **71**, 350-355, 2011. (doi:10.1016/j.reactfunctpolym.2010.11.017)
40. K. Takami, J. Watanabe, M. Takai, and K. Ishihara, "Spontaneous formation of a hydrogel composed of water-soluble phospholipid polymer grafted with enantiomeric oligo(lactic acid) chains", *J. Biomater. Sci. Polym. Edn.* **22**, 77-89, 2011. (doi: 10.1163/092050609X12578498967995)
41. Ji-Hun Seo, R. Matsuno, Y. Lee, T. Konno, M. Takai, and K. Ishihara, "Effect of hydrophilic polymer conjugation on heat-induced conformational changes in a protein", *Acta Biomater.* **7**(4), 1477-1484, 2011. (doi:10.1016/j.actbio.2010.11.027)
42. H. I. Kim, K. Ishihara, S. Lee, H. Y. Kim, D. Suh, M. U. Kim, and J.-S. Seo, "Enhanced tissue compatibility of poly(L-lactic acid)-based polymer blend with phospholipid polymer for temporary cardiovascular stent device", *Biomaterials* **32**(9), 2241-2247, 2011. (doi:10.1016/j.biomaterials.2010.11.067)
43. J.-H. Seo, T. Shibayama, R. Matsuno, M. Takai, and K. Ishihara, "Characterization of poly(dimethylsiloxane) surface physically treated with random/block-type phospholipid copolymers for optimizing surface modification", *Soft Matter* **7**(6), 2968-2976, 2011. (doi:10.1039/c0sm01292k)
44. Tomo Ehashi, Asami Nishigaito, Toshiya Fujisato, Yoshiyuki Moritan, and Tetsuji Yamaoka, "Peripheral nerve regeneration and electrophysiological recovery with CIP-treated allogeneic acellular nerve", *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **22**, 627-640, 2011. (doi:10.1163/092050610X488250)
45. Sachiro Kakinoki, Sho Uchida, Tomo Ehashi, Akira Murakami, and Tetsuji Yamaoka, "Peripheral nerve regeneration using PLA nanofiber conduit modified with neurite outgrowth promoting peptide-oligo(lactic acid)conjugates in the rat", *Peptide Science* **2009**, 409-410, 2010.
46. Sachiro Kakinoki, Sho Uchida, Tomo Ehashi, Akira Murakami, and Tetsuji Yamaoka, "Surface modification of poly(L-lactic acid) nanofiber with oligo(D-lactic acid)-bioactive-peptide conjugates for peripheral nerve regeneration", *Polymers* **3**(2), 820-832, 2011. (doi:10.3390/polym3020820)
47. Carlos A. Agudelo, Yoichi Tachibana, Teramoto Noboru, Hidehiro Iida, and Tetsuji Yamaoka, "Long term in vivo MRI tracking of endothelial progenitor cells transplanted in rat ischemic limbs and their angiogenic potential", *Tissue Engineering; Parts A* **17**(15/16), 2079-2089, 2011. (DOI: 10.1089/ten.tea.2010.0482)
48. Seiichi Funamoto, Kwangwoo Nam, Tsuyoshi Kimura, Ayako Murakoshi,

- Yoshihide Hashimoto, Kazuo Niwaya, Spichiro Kitamura, Toshiya Fujisato, and Akio Kishida, "The use of high-hydrostatic pressure treatment to decellularize blood vessels", *Biomaterials* **31**, 3590–3595, 2010. (doi:10.1016/j.biomaterials.2010.01.073)
49. Yoshihide Hashimoto, Seiichi Funamoto, Shuuji Sasaki, Takako Honda, Shinya Hattori, Kwangwoo Nam, Tsuyoshi Kimura, Manabu Mochizuki, Hisatoshi Kobayashi, and Akio Kishida, "Preparation and characterization of decellularized cornea using high-hydrostatic pressurization for corneal tissue engineering", *Biomaterials* **31**, 3941–3948, 2010. (doi:10.1016/j.biomaterials.2010.01.122)
 50. Akio Kishida, Seiichi Funamoto, Jun Negishi, Yoshihide Hashimoto, Kwangwoo Nam, Tsuyoshi Kimura, Toshiya Fujisato, and Hisatoshi Kobayashi, "Tissue engineering with natural tissue matrices", *Adv. Sci. Technol.* **76**, 125-132, 2010. (doi: 10.4028/ www.scientific.net/ AST.76.125)
 51. Kwangwoo Nam, Rie Fukaya, Yoshihide Hashimoto, Yukiko Ito, Tsuyoshi Kimura, and Akio Kishida, "Human mesenchymal stem cell behavior on concentrated polymer brushes presenting different surface stiffness", *Chem. Lett.* **39**, 1164-1165, 2010. (doi: 10.1246/cl.2010.1164)
 52. Jun Negishi, Kwangwoo Nam, Tsuyoshi Kimura, Toshiya Fujisato, and Akio Kishida, "High hydrostatic pressure technique is an effective method for the preparation of PVA-heparin hybrid gel", *Eur. J. Pharma. Sci.* **41**, 617–622, 2010. (doi:10.1016/j.ejps.2010.09.001)
 53. Kenji Yamamoto, Tsuyoshi Kimura, Kwangwoo Nam, Seiichi Funamoto, Yukiko Ito, Kumiko Shiba, Ayako Kato, Shigeru Shimizu, Kimio Kurita, Tetsuya Higami, Tooru Masuzawa, and Akio Kishida, "Synthetic polymer-tissue adhesion using ultrasonic scalpel", *Surg. Endosc.* **25**, 1270-1275, 2011. (doi: 10.1007/s00464-010-1357-7).
 54. Yukiko Ito, Tsuyoshi Kimura, Kwangwoo Nam, Ayako Kato, Tooru Masuzawa, and Akio Kishida. "Effects of vibration on differentiation in cultured PC12 cells", *Biotech. Bioeng.* **108**, 592-588, 2011. (doi: 10.1002/bit.22961)
 55. Kwangwoo Nam, Yuuki Sakai, Seiichi Funamoto, Tsuyoshi Kimura, and Akio Kishida, "Engineering a collagen matrix that replicates the biological properties of native extracellular matrix", *J. Biomater. Sci. Polym. Edn.* **22**(15), 1963-1982, 2011. (doi:10.1163/092050610X529182)
 56. Jun Negishi, Seiichi Funamoto, Tsuyoshi Kimura, Kwangwoo Nam, Tetsuya Higami, and Akio Kishida, "Preparation of decellularized small-diameter vessels using high-hydrostatic pressure method", *J. Artif. Organs* **14**(3), 223-231 (2011). (doi: 10.1007/s10047-011-0570-z)
 57. Tsuyoshi Kimura, Youichi Nibe, Seiichi Funamoto, Masahiro Okada, Tsutomu Furuzono, Tsutomu Ono, Hidekazu Yoshizawa, Toshiya Fujisato, Kwangwoo Nam, and Akio Kishida. "Preparation of a nano-scaled poly (vinyl alcohol)/hydroxyapatite/DNA complex using high hydrostatic pressure technology for in vitro and in vivo gene delivery", *J. Drug Deliv.* **2011**, Article ID 962743, 8pages, 2011. (doi: 10.1155/2011/962743)
 58. Kwangwoo Nam, Yuusuke Tsutsumi, Chiaki Yoshikawa, Yuuko Tanaka, Rie Fukaya, Tsuyoshi Kimura, Hisatoshi Kobayashi, Takao Hanawa, and Akio Kishida. "Preparation of novel polymer-metal oxide nanocomposites with nanophase separated hierarchical structure", *Bull. Mater. Sci.* **34**(7), 1289-96, 2011. (doi: 10.1007/s12034-011-0317-8)
 59. Yukiko Ito, Tsuyoshi Kimura, Yusuke Ago, Kwangwoo Nam, Kaori Hiraku, Kozo Miyazaki, Toru Masuzawa, and Akio Kishida, "Nano-vibration effect on cell adhesion and its shape", *Bio-Medical Materials and Engineering* **21**(3), 149-158, 2011. (doi: 10.3233/BME-2011-0664)
 60. Yuichiro Kobayashi, Ryo Katoono, Masayuki Yamaguchi, and Nobuhiko Yui,

- “Modulation of reversible self-assembling of dumbbell-shaped poly(ethylene glycol)s and β -cyclodextrins: precipitation and heat-induced supramolecular crosslinking“, *Polym. J.* **43**, 893-900, 2011. (doi:10.1038/pj.2011.71)
61. Ryo Katoono, Yuichiro Kobayashi, Masayuki Yamaguchi, and Nobuhiko Yui, “Heat-induced supramolecular crosslinking of dumbbell-shaped PEG with β -CD dimer based on reversible loose-fit rotaxanation“, *Macromol. Chem. Phys.* **212**(3), 211-215, 2011. (doi:10.1002/macp.201000548)
 62. Yuuki Inoue, Lin Ye, Kazuhiko Ishihara, and Nobuhiko Yui, “Preparation and surface properties of polyrotaxane-containing tri-block copolymers as a design for dynamic biomaterials surfaces“, *Colloid. Surf. B: Biointerface* **89**(1), 223-227, 2012. (doi:10.1016/j.colsurfb.2011.09.020)
 63. Ko Yamada, Ryo Katoono, and Nobuhiko Yui, “Controlled loop and graft formations of water-soluble polymers on SAM for the design of biomaterials surfaces“, *Polym. J.* **44**, 286-293, 2012. (doi:10.1038/pj.2011.130)
 64. Y. Yao, K. Fukazawa, N. Huang, and K. Ishihara, “Effects of 3,4-dihydrophenyl groups in water-soluble phospholipid polymer on stable surface modification of titanium alloy“, *Colloid Surf. B: Biointerface* **88**(1), 215-220, 2011. (doi:10.1016/j.colsurfb.2011.06.034)
 65. Y. Yao, K. Fukazawa, N. Huang, and K. Ishihara, “Bioinspired phospholipid polymer for improvement of biofouling on titanium alloy substrate“, *Trans. Mater. Res. Soc. Jan* **36**(4), 573-576, 2011. (doi: No data)
 66. K. Takami, R. Matsuno, and K. Ishihara, “Synthesis of polyurethanes by polyaddition using diol compounds with methacrylate-derived functional groups“, *Polymer* **52**(24), 5445-5451, 2011. (doi:10.1016/j.polymer.2011.09.037)
 67. J. Choi, T. Konno, M. Takai and K. Ishihara, “Regulation of cell proliferation by multilayered phospholipid polymer hydrogel through controlled release of bioactive agent“, *Biomaterials* **33**(3), 954-961, 2012. (doi:10.1016/j.biomaterials.2011.10.006)
 68. Y. Yao, K. Fukazawa, W. Ma, K. Ishihara, and N. Huang, “Platelet adhesion-resistance of titanium substrate with mussel-inspired adhesive polymer bearing phosphorylcholine group“, *Appl. Surf. Sci.* **258**(14), 5418-5423, 2012. (doi:10.1016/j.apsusc.2012.02.027)
 69. Moriya Kikuchi, Yuki Terayama, Tatsuya Ishikawa, Taiki Hoshino, Motoyasu Kobayashi, Hiroki Ogawa, Hiroyasu Masunaga, Jun-ichiro Koike, Misao Horigome, K. Ishihara, and Atsushi Takahara, “Chain dimension of polyampholytes in solution and immobilized brush states“, *Polym. J.* **44**(1), 121-130, 2012. (doi:10.1038/pj.2011.116)
 70. K. Ishihara, Y. Xu, and T. Konno, “Cytocompatible hydrogel composed of phospholipid polymers for regulation of cell functions“, *Adv. Polym. Sci.* **247**, 141-166, 2012. (doi:10.1007/12_2011_151)
 71. Tetsuji Yamaoka, and Atsushi Mahara, “Cell rolling column in purification and differentiation analysis of stem cells“, *React. Funct. Polym.* **71**, 362-366, 2011. (doi:10.1016/j.reactfunctpolym.2010.11.019)
 72. Sachiro Kakinoki, Sho Uchida, Tomo Ehashi, Akira Murakami, and Tetsuji Yamaoka, “Surface modification of poly(L-lactic acid) nanofiber with oligo(D-lactic acid)-bioactive-peptide conjugates for peripheral nerve regeneration“, *Polymers* **3**(2), 820-832, 2011. (doi:10.3390/polym3020820)
 73. Tomoko Hashimoto, Takeshi Kawazu, Takeshi Nagasaki, Akira Murakami and Tetsuji Yamaoka, “Quantitative comparison between poly(L-arginine) and poly(L-lysine) at each step of polyplex-based gene transfection using a microinjection technique“, *Sci. Technol. Adv. Mater.*, in press, 2012. (doi:10.1088/1468-6996/13/1/015009)
 74. Kwangwoo Nam, Yuuki Sakai, Yoshihide Hashimoto, Tsuyoshi Kimura, and Akio Kishida, “Fabrication of a heterostructural fibrillated collagen matrix for the

- regeneration of soft tissue function”, *Soft Matter* **8**, 472-480, 2012. (doi: 10.1039/C1SM06543B)
75. Kwangwoo Nam, Yuuki Sakai, Seiichi Funamoto, Tsuyoshi Kimura, and Akio Kishida, “Engineering a Collagen Matrix that Replicates the Biological Properties of Native Extracellular Matrix”, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **22**(15), 1963-1982, 2011. (doi: 10.1163/092050610X529182)
 76. Yoshihide Hashimoto, Seiichi Funamoto, Tsuyoshi Kimura, Kwangoo Nam, Toshiya Fujisato, and Akio Kishida, “The effect of decellularized bone/bone marrow produced by high-hydrostatic pressurization on the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells”, *Biomaterials* **32**(29), 7060-7067, 2011 (doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.06.008)
 77. Ji-Hun Seo, Sachiro Kakinoki, Yuuki Inoue, Tetsuji Yamaoka, Kazuhiko Ishihara, and Nobuhiko Yui, “Designing dynamic surfaces for regulation of biological responses”, *Soft Matter* **8**, 5477-5485, 2012. (doi: 10.1039/c2sm25318f)
 78. Ji-Hun Seo, Sachiro Kakinoki, Tetsuji Yamaoka, and Nobuhiko Yui, “Movable polyrotaxane surfaces for modulating cellular adhesion via specific RGD-integrin binding”, *Adv. Sci. Tech.* **86**, 59-62, 2013. (doi: 10.4028/www.scientific.net/AST.86.59)
 79. Ji-Hun Seo, and Nobuhiko Yui, “The effect of molecular mobility of supramolecular polymer surfaces on fibroblast adhesion”, *Biomaterials* **34**, 55-63, 2013. (doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.09.063)
 80. Ji-Hun Seo, Keiko Sakai, and Nobuhiko Yui, “Adsorption state of fibronectin on elastomer surfaces with varied stiffness can dominate adhesion density of fibroblasts”, *Acta Biomater.*, **9**, 5493-5501, 2013. (doi: 10.1016/j.actbio.2012.10.015)
 81. Ji-Hun Seo, Sachiro Kakinoki, Yuuki Inoue, Kwangwoo Nam, Tetsuji Yamaoka, Akio Kishida, Kazuhiko Ishihara, and Nobuhiko Yui, “The significance of hydrated surface molecular mobility in the control of the morphology of adhering fibroblasts”, *Biomaterials*, **34**, 3206-3214, 2013. (doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.01.080)
 82. Koji Nagahama, Rie Aoki, Toshifumi Saito, Tatsuro Ouchi, Yuichi Ohya, and Nobuhiko Yui, “Enhanced stereocomplex formation of enantiomeric polylactides grafted on a polyrotaxane platform”, *Polym. Chem.*, **4**, 1769-1773, 2013. (doi: 10.1039/c3py21055c)
 83. Ji-Hun Seo, Sachiro Kakinoki, Yuuki Inoue, Tetsuji Yamaoka, Kazuhiko Ishihara, and Nobuhiko Yui, “Inducing rapid cellular response on RGD-binding threaded macromolecular surfaces”, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 5513-5516, 2013. (DOI: 10.1021/ja400817q)
 84. K. Inoue, Yuuki Inoue, and Kazuhiko Ishihara, "Effects of dynamics of water molecules at hydrophilic polymer brush surfaces on protein adsorption behavior", *Trans. Mater. Res. Soc.* **37**(3), 333-336, 2012.
 85. Takaharu Tateishi, Masayuki Kyomoto, Tetsuji Yamaoka, and Kazuhiko Ishihara, Antithrombogenicity of poly(ether ether ketone) surface prepared by self-initiated surface graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine, *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.*, **37**(3), 353-356, 2012.
 86. Yoshiharu Asanuma, Yuuki Inoue, Shin-ichi Yusa, and Kazuhiko Ishihara, Hybridization of poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine-block-2-ethylhexyl methacrylate) with segmented polyurethane for reducing thrombogenicity, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, in press, 2013. (dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.02.042)
 87. C.A. Agudelo, Y. Tachibana, A.F. Huatado, T. Ose, H. Iida, and T. Yamaoka, “The use of magnetic resonance cell tracking to monitor endothelial progenitor cells in a rat hindlimb ischemic model”, *Biomaterials* **33**, 2439-2448, 2012.
 88. Jeong-Hun Kang, Yoichi Tachibana, Satoshi Obika, Mariko Harada-Shiba, and Tetsuji Yamaoka, “Efficient reduction of serum cholesterol by combining a

- liver-targeted gene delivery system with chemically modified apolipoprotein B siRNA”, *Journal of Controlled Release*, in press, 2012.
89. Carlos A Agudelo, Yoichi Tachibana, and Tetsuji Yamaoka, “Synthesis, properties, and endothelial progenitor cells labeling stability of dextrans as polymeric MRI contrast agents”, *Journal of Biomaterials Applications*, in press, 2012.
 90. Sachiro Kakinoki, Nobuhiko Yui, and Tetsuji Yamaoka, “Platelet responses to dynamic biomaterial surfaces with different poly(ethylene glycol) and polyrotaxane molecular architectures constructed on gold substrates”, *Journal of Biomaterials Applications*, in press, 2012. (doi: 10.1177/0885328212462260).
 91. Maria. C. Munisso, Atsushi Mahara, Yoichi Tachibana, Jeong-Hun Kang, Satoshi Obika, and Tetsuji Yamaoka, “Hepatocyte-specific gene delivery with galactose-bearing cationic polymers with different molecular structures”, *Advances in Science and Technology* 86, 86-91, 2013.
 92. Sachiro Kakinoki, J-Hun Seo, Yuuki Inoue, Kazuhiko Ishihara, Nobuhiko Yui, and Tetsuji Yamaoka, A large mobility of hydrophilic molecules at the outermost layer controls the protein adsorption and adhering behavior with the actin fiber orientation of human umbilical vein endothelial cells, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn.*, 24, in press, 2013. (doi: 10.1080/09205063.2012.757726)
 93. Maria C. Munisso, Jeong-Hun Kang, Makoto Tsurufuji, and Tetsuji Yamaoka, Cilomilast enhances osteoblast differentiation of mesenchymal stem cells and bone formation induced by bone morphogenetic protein 2, *Biochimie*, 94, 2360-2365, 2012.
 94. Nobusuke Katoh, Akira T. Kawaguchi, Akio Kishida, and Tetsuji Yamaoka, Static Cardiomyoplasty with Synthetic Elastic Net Suppresses Ventricular Dilatation and Dysfunction after Myocardial Infarction in the Rat : A Chronic Study, *Artificial Organs*, in press, 2013 (doi:10.1111/aor.12059)
 95. Toshiyuki Aodai, Toru Masuzawa, Kazuhide Ozeki, Akio Kishida, and Tetsuya Higami, Effect of metal surface characteristics on the adhesion performance of the integrated low-level energies method of adhesion, *J. Artif. Organs*, **15**, 386-394, 2012. (DOI 10.1007/s10047-012-065602).
 96. J. Negishi, S. Funamoto, T. Kimura, K. Nam, T. Higami, and A. Kishida. Porcine radial artery decellularization by high hydrostatic pressure. *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, in press, 2013. (doi: 10.1002/term.1662)

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

1. 由井伸彦、ポリロタキサン、環境調和型新材料シリーズ 生体材料(向田雅一編)、日刊工業新聞社、東京、2008、p.331-337.
2. Nobuhiko Yui, Ryo Katoono, Atsushi Yamashita, Functional Cyclodextrin Polyrotaxanes for drug delivery, *Adv. Polym. Sci.* **222**, 55-77, 2009.
3. 由井伸彦、ポリロタキサンの動的特性を活かしたバイオマテリアル機能設計、*高分子* **58**, 678 (2009).
4. Nobuhiko Yui, Supramolecular mobility in polyrotaxanes exploits biomedical functions, *Macromol. Symp.* **279**, 158-162, 2009.
5. 由井伸彦、生体応答性ポリロタキサン、超分子サイエンス(国武豊喜編)、エヌティーエス、東京、2009、p.1186-1191.
6. 石原一彦、ポリマーバイオマテリアル -医療のための分子設計-、コロナ社、東京、2009.
7. 石原一彦、ポリマー界面でのナノバイオ機能、*高分子* **58(4)**, 199-203 (2009).
8. K. Ishihara, M. Takai, Bioinspired interface for nanobiodevices based on phospholipid polymer chemistry, *J. R. Soc. Interface* **6**, S279-S291, 2009.
9. Y. Asanuma, R. Matsuno, T. Konno, M. Takai, K. Ishihara, Antithrombogenic Surface Constructed by Block-type Phospholipid Polymer and Segmented Polyurethane, *Trans. Mater. Res. Soc.* **34**, 197-200, 2009.
10. H. Kawai, R. Matsuno, T. Konno, M. Takai, K. Ishihara,

- Antithrombogenic/Cytocompatible Heteronegeous Functioned Polymer Membrane for Hybrid Artificial Organs, *Trans. Mater. Res. Soc.* **34**, 209-212, 2009.
11. Y.Xu, M. Takai, K. Ishihara, "Phospholipid Polymer Biointerfaces for Lab-on-a-Chip Devices", *Annals Biomedical Engineering* **38**, 1938-1953, 2010.
 12. T.Nakanishi, Y. Inoue, R. Matsuno, M. Takai, K. Ishihara, "Effect of Well-Defined Polymer Brush Surface on Protein Adsorption Behavior", *Trans. Mater. Res. Soc.* **35**, 135-138, 2010.
 13. 石原一彦、「先端医療を支える新素材-MPC ポリマー」、*The Mainichi Medical Journal*, 6, 68-70 (2010).
 14. 石原一彦、井上祐貴、松野亮介、「細胞膜模倣ポリマーマテリアルのナノバイオ機能」、*膜*, **35**, 217-223 (2010).
 15. 石原一彦、埴 隆夫、前田瑞夫 編、「バイオマテリアルの基礎」、日本医学館 (2010).
 16. K. Ishihara, Yusuke Goto, M. Takai, R. Matsuno, Y. Inoue, T. Konno, "Novel polymer biomaterials and interfaces inspired from cell membrane functions", *Biochim. Biophys. Acta* **1810**(3), 268-275, 2011. (doi:10.1016/j.bbagen.2010.04.008)
 17. R. Matsuno, K. Ishihara, "Integrated functional nanocolloids covered with artificial cell membranes for biomedical applications", *Nano Today* **6**(1), 61-74, 2011. (doi:10.1016/j.nantod.2010.12.009)
 18. 山岡哲二、「ナノファイバー膜への細胞親和性の付与と神経誘導管への応用」、*膜 (MEMBRANE)*, **35**(3), 128-133 (2010).
 19. Tetsuji Yamaoka, Atsushi Mahara, "Cell rolling column in purification and differentiation analysis of stem cells", *Reactive and Functional Polymers* **71**, 362-366, 2011.
 20. Tomoko Fujiwara, Tetsuji Yamaoka, Yoshiharu Kimura, "Thermo-responsive biodegradable hydrogels from stereocomplexed poly(lactide)s", in *Biomedical Applications of Hydrogels Handbook* (Kinam Park and Teruo Okano eds.), Part 2, 157-177, 2010.
 21. 山岡哲二、「水溶性ポリマーの分子特性解明に基づくバイオマテリアル科学の創成」、*バイオマテリアル<生体材料>*, **29**, 17-26 (2011).
 22. Nobuhiko Yui, *Emerging biomedical functions through "mobile" polyrotaxanes, Supramolecular Polymer Chemistry* (Akira Harada, ed.), Wiley-VCH, Weinheim, 195-204, 2012.
 23. 徐 知勲、由井伸彦、動的ナノ界面の設計と生体応答解析、*化学工業* **63**, 169-174, 2012.
 24. 石原一彦、徐 知勲、両親媒性ブロック型リン脂質ポリマーの相分離表面とバイオマテリアル機能、*表面* **49**(19), 325-336, 2011.
 25. 山岡 哲二、機能性バイオマテリアルの設計と評価、*成形加工* **23**(5), 244-250, 2011.
 26. 柿木佐知朗、山岡哲二、ステントの新展開、*バイオマテリアル* **29**(3), 166-173, 2011.
 27. 山岡哲二、馬原 淳、生体高分子の界面化学 抗体固定化界面での細胞ローリングの再現と幹細胞分離への応用、*高分子*, **60**(10), 743-744, 2011.
 28. 山岡哲二、「組織再生用繊維性スキャホールドの表面機能化と構造制御」*繊維学会誌* **67**(11), 333-334, 2011.
 29. 山岡哲二、バイオロジカルスキャホールド、*人工臓器* **40**(3), 231-235, 2011.
 30. Shigeru Kunugi and Tetsuji Yamaoka (Eds.), *Polymers in Nanomedicine, Advances in Polymer Science, Vol. 247*, Springer, Berlin, 2012.
 31. 由井伸彦、「ポリロタキサン」の超分子構造による薬物キャリア、*先端バイオマテリアルハンドブック* (石原一彦、秋吉一成、山岡哲二編)、(株)エヌティーエス、東京、2012、p.391-394.
 32. Y. Inoue and K. Ishihara, Clarification of protein adsorption at polymer brush surfaces based on water structure surrounding the surface, *ACS Books "Proteins at Interfaces III"*, American Chemical Society, Washington, in press.
 33. 井上祐貴、「初期吸着」、*先端バイオマテリアルハンドブック* (石原一彦、秋吉一成、山岡哲二編)、(株)エヌティーエス、p.15-22、2012.

34. 柿木佐知朗、山岡哲二、「免疫と炎症」、先端バイオマテリアルハンドブック（石原一彦、秋吉一成、山岡哲二編）、(株)エヌティーエス、p.31-46、2012
35. 山下 敦、山岡哲二、「幹細胞分化誘導型バイオマテリアル」、先端バイオマテリアルハンドブック（石原一彦、秋吉一成、山岡哲二編）、(株)エヌティーエス、p. 296-299、2012
36. 山岡哲二、藤里俊哉、「脱細胞組織」、先端バイオマテリアルハンドブック（石原一彦、秋吉一成、山岡哲二編）、(株)エヌティーエス、p. 322-326、2012
37. 馬原 淳、山岡哲二、「幹細胞分離カラム」、先端バイオマテリアルハンドブック（石原一彦、秋吉一成、山岡哲二編）、(株)エヌティーエス、p. 332-335、2012
38. 橘 洋一、山岡哲二「細胞追跡用バイオマテリアル」、先端バイオマテリアルハンドブック（石原一彦、秋吉一成、山岡哲二編）、(株)エヌティーエス、p. 508-510、2012
39. 山岡哲二、「ファイバー材料と再生医療」、ナノファイバー実用化技術と用途展開の最前線、シーエムシー出版、p.107-115、2012
40. Kwangwoo Nam and Akio Kishida, Application of the collagen as biomaterials, in "Biomedical Materials and diagnostic devices, Tiwari / Ramalingam, Murugan / Kobayashi, Hisashi / Turner, Anthony P. F., eds.", Willy-VCH, Weinheim, 3-18, 2012.
41. 石原一彦、高齢者医療に貢献するリン脂質ポリマー、オレオサイエンス、13(1), 3-9 2013.
42. Yuuki Inoue, Kazuhiko Ishihara, Clarification of protein adsorption at polymer brush surfaces based on water structure surrounding the surface, ACS Symposium Series 1120: Proteins at Interface III-State of the Art-, Thomas Horbett, John L. Brash, Willem Norde Eds., 605-620(Chapter 27) ACS, Washington D.C. (2013), ISBN13: 9780841227965
43. Kazuhiko Ishihara, Phospholipid polymers, Encyclopedia of Polymer Science and Technology, in press, 2013. (doi: 10.1002/0471440264.pst574
44. 山岡哲二、柿木佐知朗、「再生医療のための繊維材料修飾とその評価」、繊維と工業, 68(11), 314-318(2012)
45. 山岡哲二、柿木佐知朗、馬原 淳、「バイオリジカルスキャホールドと脱細胞組織」、再生医療叢書【2】組織工学、日本再生医療学会監修、岡野光夫・大和雅之編集、朝倉書店、第 5 章、pp91-121, 2013
46. 山岡哲二、馬原 淳、「脱細胞技術による再生型人工血管の開発」、循環器病研究の進歩, Vol.XXXIII, No.1, 56-63(2012)
47. 馬原 淳、山岡哲二、「幹細胞」人工臓器は、いま、日本人工臓器学会編、はる書房、第 6 章、18 節、pp509-526、2012
48. 山岡哲二、「細胞が働く環境」、人工臓器は、いま、日本人工臓器学会編、はる書房第 6 章、19 節、pp527-537、2012
49. 柿木佐知朗、「人工臓器の終わりなき挑戦(3) 免疫応答・炎症反応、さらに生体適合の謎に迫る」、人工臓器は、いま、日本人工臓器学会編、はる書房第、pp419、2012
50. 山岡哲二「移植幹細胞の分布と生死をモニターする高分子化 MRI 造影剤」、Drug Delivery System, 28(1), 24-34, 2013
51. Shigeru Kunugi and Tetsuji Yamaoka (Eds.), Springer, Polymers in Nanomedicine, 2012 (ISBN 978-3-642-27855-6)

(3)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 50 件、国際会議 58 件)

1. 由井伸彦(北陸先端科学技術大学院大学マテリアルサイエンス研究科)S10-3 動的バイオ界面創製のためのポリロタキサン設計、第29回日本バイオマテリアル学会大会、大阪府豊中市・千里ライフサイエンスセンター、会期:2007年11月26日(月), 27日(火)
2. Supramolecular mobility in polyrotaxanes exploits biomedical functions, Nobuhiko Yui, The 42nd IUPAC World Polymer Congress (MACRO 2008), Taipei, June 29th-July 4th, 2008.

3. Nobuhiko Yui, Emerging Biomedical Functions through "Mobile" Polyrotaxanes LXII Yamada Conference 2008 "Topological Molecules", Hyogo, Japan, Sept. 3rd, 2008.
4. 山岡哲二、転写効率向上を目指したポリメリック遺伝子キャリアーの分子設計、第 57 回高分子学会年次大会 (2008/5/28)
5. 山岡哲二、再生医療における工学技術、日本体外循環技術医学会、平成 20 年度教育セミナー(基礎医学)(2008. 5. 24:京都テルサ)
6. 山岡哲二、ポリ乳酸ナノファイバーの機能化と組織再生、平成 20 年度繊維学会年次大会 (2008. 6. 20:タワーホール船堀)
7. 山岡哲二、吸収性材料と人工臓器、第 46 回日本人工臓器学会大会 (2008.11.29:六本木アカデミーヒルズ)
8. 山岡哲二、細胞移植用スキャホールド、第 19 回高分子ゲル研究会講座 (2008.12.8:産総研臨海副都心センター)
9. Tetsuji Yamaoka, Novel biomaterials for cell transplantation, Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society Asia-Pacific Chapter Meeting 2008 (TERMIS-AP 2008) (2008.11.6-8,Taipei)
10. A.Kishida, T.Kimura, K.Shiba, K.Yamamoto, Polymer-Biological Tissue Adhesion-A Conceptual Study, 3rd International Conference Smart Materials, Structures & Systems, Sicily, Italy, June, 2008.
11. Nobuhiko Yui, Controlling Molecular Mobility as Nanobio-Interfaces, JST-CREST International Symposium on Nanobio-Interfaces Related to Molecular Mobility, Tokyo, Nov. 9th, 2009.
12. K. Ishihara, Phospholipid polymer interfaces for regulating biological response, JST-CREST International Symposium on Nanobio-Interfaces Related to Molecular Mobility, Tokyo, Nov. 9th, 2009.
13. Akio Kishida, Molecular Integration of Collagen and Polymer, JST-CREST International Symposium on Nanobio-Interfaces Related to Molecular Mobility, Tokyo, Nov. 9th, 2009.
14. Tetsuji Yamaoka, Purification and Differentiation Lineage of Rat Mesenchymal Stem Cells on Nanobio-Interfaces, JST-CREST International Symposium on Nanobio-Interfaces Related to Molecular Mobility, Tokyo, Nov. 9th, 2009.
15. 由井伸彦、バイオマテリアルとしての動的表面設計、第 10 回リング・チューブ超分子研究会、千葉、12 月 11 日。
16. Nobuhiko Yui, Exploiting Polyrotaxane Structures as Advanced Biomaterials, JAIST-CNSI Workshop, Ishikawa, January 18th, 2010.
17. K. Ishihara, Bioinspired phosphorylcholine-polymer surface technology for biomedical applications, Biomaterials-Asia2009, Hong Kong, April 8th, 2009.
18. K. Ishihara, Bioinspired Phospholipid Polymers for Controlling Biological Responses on the Medical Devices, Society for Biomaterials Annual Meeting, San Antonio, April, 21st, 2009.
19. K.Ishihara, R. Matsuno, Bioinspired phospholipid polymer surfaces for nanobiodevices, Frontier of Biomedical Polymer Science 2009, Shizuoka, May 22nd, 2009.
20. K. Ishihara, R. Matsuno, T. Konno, M. Takai, and Yoshiharu Asanuma, Antithrombogenic Polymer Alloy with Well-defined Block-type Phospholipid Polymer and Segmented Polyurethane for Cardiovascular Medical Devices, 2nd Asian Congress of Biomaterials, Singapore, June 26th, 2009.
21. K. Ishihara, Y. Goto, R. Matsuno, T. Konno, M. Takai Novel stable fluorescence nanoparticles covered with biocompatible phospholipid polymers and specific biomolecules, Controlled Release Society Annual Meeting, Copenhagen, July 21st, 2009.

22. K. Ishihara, T. Shimizu, M. Takai, Super-hydrophilic Silicone Hydrogels with Phospholipid Polymers for Anti-biofouling Soft Contact Lenses, European Society for Biomaterials Annual Meeting, Switzerland, September 8th, 2009.
23. K. Ishihara, T. Konno, Control of ES Cell Functions in Biocompatible Reversible Hydrogel System, 2009 Asia Conference for Biomaterials & Stem Cell Techniques, Taiwan, September 21th, 2009.
24. K. Ishihara, Bioinspired phospholipid polymer surfaces for nanobiodevices, Swiss/Japan NanoBio Symposium, Switzerland, September 11th, 2009.
25. K. Ishihara, Artificial Cell Membrane Based on Phospholipid Polymer Chemistry for Regulating Biological Reaction on the Medical Devices, Biointerface 2009, San Francisco, October 28th, 2009.
26. K. Ishihara, R. Matsuno, Yusuke Goto, M. Takai, Quantum Dots Embedding Polymer Nanoparticles Covered with Artificial Cell Membrane by Molecular Integration Process, Processing and Fabrication of Advanced Materials, Sendai, December 12th, 2009.
27. K. Ishihara, Y. Inoue, M. Takai, Well-defined Phospholipid Polymer Nanointerfaces for Preventing Protein Adsorption, Pacific Polymer Conference, Australia, December 10th, 2009.
28. 由井伸彦、ポリロタキサンの構造的特徴に基づいたバイオマテリアルの設計、第 22 回万有札幌シンポジウム、札幌、2010 年 7 月 3 日。
29. 石原一彦、細胞膜模倣ポリマーマテリアルのナノバイオ機能、日本膜学会シンポジウム、東京、2010 年 5 月 14 日。
30. 石原一彦、生体に啓発されたポリマー - 分子設計からの先端医療への貢献 -、高分子学会ポリマーフロンティア、東京、2010 年 6 月 11 日。
31. 石原一彦、バイオインターフェイスを構築するポリマーの設計と応用、高分子学会高分子夏季大学、仙台、2010 年 7 月 15-16 日。
32. 石原一彦、Newly Biocompatible Polymers with Artificial Cell Membrane Surfaces、東京パークタネアス カーディオバスキュラー インターベンション カンファレンス、東京、2010 年 7 月 17 日。
33. 石原一彦、ポリマーブラシ表面のへのタンパク質吸着性と界面の水の構造規則性、ワークショップ「ソフト界面と水」、福岡、2010 年 8 月 10-11 日。
34. 岸田晶夫、再生医療とライフサポート、第 20 回フロンティア講演会、2011 年 3 月 5 日。
35. Kwangwoo Nam、Study on the physical properties of tissue-engineered blood vessels made by chemical crosslinking and polymer-tissue cross-linking、第 48 回日本人工臓器学会大会、仙台、2010 年 11 月 19 日。
36. 岸田晶夫、脱細胞化生体組織に学ぶ医用高分子設計指針、第 27 回医用高分子研究会講座、東京、2010 年 11 月 18 日。
37. 岸田晶夫、バイオマテリアル設計の指導原理、第 59 回高分子討論会、札幌、2010 年 9 月。
38. 岸田晶夫、縫合・吻合を代替する小型生体接合装置、「共同研究」シーズ発表会 in 浜松、2010 年 8 月 3 日。
39. 山岡哲二、細胞移植医療のための新しいバイオマテリアル、第 30 期新工業材料ゼミナール、京都、2010 年 3 月 17 日。
40. 山岡哲二、再生医療を実現するための化学的アプローチ、日本化学会第 90 春季年会、大阪、2010 年 3 月 26 日。
41. 山岡哲二、バイオマテリアルの設計と評価、プラスチック成形加工学会第 118 回講演会、東京、2010 年 6 月 23 日。
42. 山岡哲二、細胞にとって居心地の良い表面を考える、(社)日本表面科学会第 11 回市民講座「先端医療現場における表面科学」、東京、2010 年 8 月 8 日。
43. 山岡哲二、生体医工学部がすすめる医工連携、大阪市立大学重点研究「バイオインターフェース先端マテリアルの創生」キックオフミーティング、大阪、2010 年 8 月 20 日。

44. 山岡哲二、高分子バイオマテリアル、京都大学平成 22 年度医工連携人材育成セミナー(第 1 回)、京都、2010 年9月25日。
45. 山岡哲二、バイオイメージング、第27回医用高分子研究会講座「未来医療を拓く医用高分子」、東京、2010 年11月 18 日。
46. 山岡哲二、水溶性ポリマーの分子特性解明に基づくバイオマテリアル科学の創成、第 3 2 回日本バイオマテリアル学会大会学会賞受賞講演、広島、2010 年 11 月 29 日
47. 山岡哲二、バイオマテリアルの設計と評価、日本テクノセンター研修会、東京、2011 年 1 月 11 日
48. 山岡哲二、移植幹細胞の生死と遊走を追跡するための水溶性 MRI 造影剤の開発、京都大学薬学研究科第 2 回ナノバイオ創薬研究シンポジウム特別講演、京都、2011 年 3 月 5 日
49. 山岡哲二、幹細胞と医用高分子、第61回医用高分子研究会「異分野と医用高分子との融合」、東京、2011 年 3 月 9 日
50. Nobuhiko Yui, Ryo Katoono, Dae Hyoek Yang, Polyrotaxane surfaces as dynamic nanobio-interfaces, The 5th International Symposium on Macrocyclic & Supramolecular Chemistry, Nara, June 9th, 2010.
51. Nobuhiko Yui, Supramolecular surfaces modulating cellular response, The 5th Forum on New Materials, Montecatini Terme, June 14th, 2010.
52. Nobuhiko Yui, Supramolecular polyrotaxanes as dynamic biomaterials, The 9th France-Japan DDS Symposium, Kumamoto, Sept. 27th, 2010.
53. Nobuhiko Yui, Ryo Katoono, Dae-Hyoek Yang, Tomo Ehashi, Sachiro Kakinoki, Tetsuji Yamaoka, Biological response to dynamic polyrotaxane surfaces, International Conference on Biomaterials Science at Tsukuba (ICBS2011), Tsukuba, March 18th, 2011.
54. K. Ishihara, Essential Factors to Make Excellent Biocompatibility of Phospholipid Polymer Materials, The 5th Forum on New Materials, Montecatini Terme, Italy, June 14th, 2010.
55. K. Ishihara, Photoinduced Functionalization on Biomaterials Surface, The 27th International Conference of Photopolymer Science and Technology, Chiba, June 25th, 2010.
56. K. Ishihara, Polymer Nanoparticles with Bioinspired Surface as Cell Analyzing Device, 5th SBE International Conference on Bioengineering and Nanotechnology 2010 (ICBN2010), Singapore, August 1-4th, 2010.
57. K. Ishihara, Nanostructured Phospholipid Polymer Brush as Biointerfaces, Trilateral Symposium on NanoBio Integration, Berlin, September 29th, 2010.
58. K. Ishihara, Bio-inspired Polymer Surface to Obtain Biocompatibility –Blood Compatibility and Nonthrombogenicity-, Swiss/Japan International Seminar on Medical Engineering Based on Vessel Biology, Zurich, November 16-16th, 2010
59. K. Ishihara, Tatsuro Goda, Yusuke Goto, Direct Penetration of Amphiphilic Phospholipid Polymers Across Living Cell Membrane, PACIFICHEM 2011, Honolulu, December 15-19th, 2010
60. K. Ishihara, Aya Saito, T. Konno, Control of ES cell Functions in Cytocompatible Reversible Hydrogel System Composed of Phospholipid Polymers, PACIFICHEM 2011, Honolulu, December 15-19th, 2010
61. K. Ishihara, Bioinspired Phospholipid Polymers for Implantable Medical Devices, International Conference on Biomaterials Science (ICBS2011), Tsukuba, March 15-18th, 2011.
62. Tetsuji Yamaoka, In vivo MRI tracking of transplanted stem cells in rat hind limb ischemia, The 5th Forum on New Materials, Montecatini Terme, Italy, June 12-20th, 2010.
63. Tetsuji Yamaoka, Biomaterials for Cell Transplantation Therapy: Purification and In Vivo Tracking of Stem Cells, International Conference on Biomaterials Science (ICBS2011), Tsukuba, March 15-18th, 2011.

64. Akio Kishida, Tissue Engineering with Natural Tissue Matrices, The 5th Forum on New Materials, Montecatini Terme, Italy, June 12-20th, 2010.
65. 由井伸彦、超分子科学に基づいたバイオマテリアル機能設計、平成 23 年度口腔病学会 5 月例会、東京、2011 年 5 月 19 日。
66. 由井伸彦、動的構造によるバイオマテリアル機能設計、第 56 回高分子夏季大学、福井、2011 年 7 月 14 日。
67. 由井伸彦、ポリロタキサンを用いた動的ナノ界面における生体応答、第 12 回リング・チューブ超分子研究会シンポジウム、大阪、2011 年 11 月 1 日。
68. 由井伸彦、超分子の動的特性を活かしたバイオマテリアル機能設計、櫻井靖久名誉教授追悼シンポジウム、東京、2011 年 12 月 2 日。
69. 由井伸彦、超分子の動的特性を活かした有機系バイオマテリアルの機能創成、日本歯科理工学会関東支部冬季セミナー、東京、2012 年 3 月 3 日。
70. 石原一彦、日本発の高性能ポリマーバイオマテリアル MPC ポリマーの創発と応用、第 9 回医療機器フォーラム、東京、2011 年 10 月 3 日
71. 石原一彦、低侵襲医療に役立つ生体親和型ポリマーバイオマテリアル、東海ライブ研究会第 1 回豊橋ライブデモンストレーションコース、豊橋、2011 年 10 月 21 日
72. 石原一彦、MPC ポリマーの基礎と臨床応用ー日本発の高性能ポリマーバイオマテリアル、第 32 回日本バイオマテリアル学会大会、京都、2011 年 11 月 22 日
73. 石原一彦、生体親和性ポリマーバイオマテリアルの創出と臨床応用までの道程、櫻井靖久名誉教授追悼シンポジウム、東京、2011 年 12 月 2 日。
74. 山岡哲二、幹細胞移植療法を目指した新しいバイオマテリアル、国立成育医療研究センター研究所講演会、東京、2011 年 4 月 8 日。
75. 山岡哲二、組織再生用繊維性スキャフォールドの構造制御と界面修飾に関する研究、平成 23 年度繊維学会年次大会、東京、2011 年 6 月 8 日
76. 山岡哲二、ソフト界面での細胞ローリング現象を利用した新たな幹細胞分離システム、ソフトインターフェースの分子科学大 7 回公開シンポジウム、福岡、2011 年 7 月 28 日
77. 山岡哲二、移植用細胞の精密操作ーその純度と生体内運命ー、第 2 回グローバル COE 公開シンポジウム、東京、2011 年 11 月 10 日
78. Nobuhiko Yui, Dynamic surfaces dominating the interaction with blood, The 3rd Asian Biomaterials Congress, Busan KOREA, Sept. 15th, 2011.
79. K. Ishihara, Surface modification with phospholipid polymers for long-term implantable medical devices, THERMEC2011, Quebec City Canada, June 29th, 2011.
80. K. Ishihara, Highly biocompatible surface for implantable artificial organ, The 3rd Asian Biomaterials Congress, Busan Korea, Sept. 15th, 2011.
81. K. Ishihara, Yuriko Tsukamoto, Yusuke Goto, Y. Inoue, Enhanced and specific internalization of polymeric nanoparticles to cells, Fourth International Conference on the Development of Biomedical Engineering, Ho Chi Ming Vietnam, January 9th, 2012.
82. K. Ishihara, Yuriko Tsukamoto, Y. Inoue, Biomimetic Polymer Nanoparticles Both Embedding Quantum Dots and Immobilized Biomolecules, BMMP-12(Biomimetic Materials Processing 2012), Nagoya, Jan. 25th, 2012.
83. Tetsuji Yamaoka, MRI tracking of transplanted stem cells in vivo, 9th International Symposium on Frontiers in Biomedical Polymers, Madeira PORTUGAL, May 11th, 2011.
84. Tetsuji Yamaoka, Biomaterials for Stem Cell Transplantation -Cell Purification and Cell Tracking-, The 3rd Asian Biomaterials Congress, Busan, KOREA, Sept. 15th, 2011.
85. Tetsuji Yamaoka, Non-particle type MRI contrast agent for in vivo living-cell tracking, International Conference on Nanomaterials & Nanotechnology, Delhi, INDIA, Dec. 20th, 2011.

86. Tetsuji Yamaoka, Visualization of Survival and Migration of Transplanted Stem Cells by MRI, the Fourth International Conference on the Development of Biomedical Engineering, Ho Chi Minh, VIETNAM, Jan. 10th, 2012.
87. 由井伸彦、バイオマテリアル表面の分子運動性制御による細胞機能、第3回ソフトインターフェースの分子科学ワークショップ、東京、2012年8月9日。
88. Nobuhiko Yui, Movable polyrotaxane surfaces for modulating cellular adhesion via specific RGD-integrin binding, the 4th International Conference on Smart Materials, Structures and Systems, Montecatini Terme, June 11th, 2012.
89. Nobuhiko Yui, Modulation of cellular adhesion and function through movable supramolecular surfaces, JST-CREST/NUS Joint Seminar, July 4th, 2012.
90. 由井伸彦、動的ナノバイオマテリアル表面の設計、第34回日本バイオマテリアル学会シンポジウム、仙台、2012年11月27日。
91. K. Ishihara, Bioinspired Concepts for Surface Modification on Implantable Medical Devices, 9th World Biomaterials Congress, Chengdu, China, Jun. 1st–5th, 2012.
92. 石原一彦、生体親和型ポリマーによる医療デバイスの表面修飾、プラスチック成形加工学会、東京、2012年6月13日
93. Kazuhiko Ishihara, Bioinspired polymers for developing the bio/medical devices, Japan-Finland International Symposium of Biomedical Materials, Oulu, August 8, 2013.
94. 石原一彦、金属/ポリマー界面における高度潤滑機能と長寿命型人工股関節の創出、日本バイオマテリアル学会東北地域講演会「高度医療技術を支える金属系バイオマテリアルの研究開発」、仙台、2012年9月3日
95. Kazuhiko Ishihara, Specific interaction of polymeric nanoparticles to cells, 2012 North Asian Symposium on Bioengineering, Sendai, September 19, 2012.
96. Kazuhiko Ishihara, Bioinspired phospholipid polymers for nanobiodevices, Biomaterials Day in Clemson, Society for Biomaterials, September 30, 2012.
97. Kazuhiko Ishihara, Self-forming polymeric biomaterials for cell-based engineering, Korean Society for Biomaterials Symposium 2012, November 16, 2012.
98. 石原一彦、ナノメディシン分子科学とバイオマテリアルサイエンス、第34回日本バイオマテリアル学会シンポジウム、仙台、2012年11月27日。
99. Kazuhiko Ishihara, Successful development of phospholipid polymer biomaterials designed with bioinspiration, New Innovations in Polymers and Materials, Hawaii, December 16, 2012.
100. Kazuhiko Ishihara, Cell/protein and protein materials interactions-Evaluation of interaction force by AFM technology, The 4th Taiwan-Japan Symposium on Nanomedicine, Taipei, January 13, 2013.
101. Kazuhiko Ishihara, Bioinspired polymer system for understanding cell functions, 2nd International Congress of Biomaterials Science 2013, Tsukuba, March 21, 2013.
102. 山岡哲二、細胞活性バイオマテリアル表面の構築ー合成材料と脱細胞組織ー、プラスチック成形加工学会 第127回講演会、東京、2012年2月3日
103. Tetsuji Yamaoka, Polymer Chemistry for Stem Cell Implant Therapy, Korea-Japan Joint Symposium, Fukuoka, February 8th, 2012
104. 山岡哲二、バイオマテリアル表面に対する生体応答とその制御、第76回高分子材料セミナー、京都、2012年3月23日
105. Tetsuji Yamaoka, MRI Tracking of Transplanted Stem Cells, 4th International Conference Smart materials structures systems, Montecatini Terme, June 12th, 2012.
106. Tetsuji Yamaoka, Bioactive modification of biomaterial surfaces in tissue regeneration, JST-CREST/NUS Joint Seminar, July 4th, 2012.
107. 山岡哲二、ナノ界面での生体応答、第34回日本バイオマテリアル学会シンポジウム、仙台、2012年11月27日。
108. Akio Kishida, Study of tissue-tissue/tissue-polymer bonding technology,

- ② 口頭発表 (国内会議 137 件、国際会議 26 件)
1. 小林裕一郎・上遠野亮・由井伸彦、線状分子-環状分子間に束縛のないポリロタキサンの合成、日本化学会第 88 春季年会、東京、平成 20 年 3 月 26 日(水)～30 日(日)
 2. 福田晋一朗・上遠野亮・由井伸彦、加水分解性エステル含有ポリロタキサンの合成及び分解挙動、日本化学会第 88 春季年会、東京、会期:平成 20 年 3 月 26 日(水)～30 日(日)
 3. 斉藤あや、金野智浩、伊掛浩輝、栗田公夫、石原一彦、糖タンパク質分子の特異的結合を促すフェニルボロン酸基を有するリン脂質ポリマー、第 57 回高分子学会年次大会、横浜、2008 年 5 月
 4. 佐々木 愛、柿木 佐知朗、江橋 具、森反 俊幸、山岡 哲二、含水性を有するポリ乳酸系材料の抗血栓と組織浸潤性、第 7 回日本再生医療学会総会、愛知県(名古屋国際会議場)、2008 年 3 月 13 日
 5. Hyun Hoon、上遠野亮、斉藤祐介、三浦佳子、由井伸彦、「アジド化ポリロタキサンの合成とクリック反応によるポリロタキサン修飾法の開発、日本化学会第 89 春季年会、千葉、2009 年 3 月
 6. 山口順・上遠野亮・三浦佳子・由井伸彦、親水性ポリロタキサンを用いた動的ポリマー表面の創製、日本化学会第 89 春季年会、千葉、2009 年 3 月
 7. 金野智浩、石原一彦、「細胞親和性リン脂質ポリマーハイドロゲルの可逆形成制御と細胞機能保持(セルコンテナ)特性」、第 57 回高分子討論会、大阪、2008 年 9 月
 8. 柿木佐知朗、山岡哲二、ラミニン様人工細胞外基質の合成と評価、第 54 回 高分子研究発表会(2008.7.10:神戸)
 9. 石井大輔、タン フイイン、馬原淳、山岡哲二、岩田忠久、ラミニン様人工細胞外基質の合成と評価、第 54 回 高分子研究発表会(2008.7.10:神戸)
 10. 山岡哲二、佐々木愛、内田 翔、村上 章、森反俊幸、ポリ乳酸ナノファイバー表面特性の機能化と組織再生、第 37 回医用高分子シンポジウム(2008/7/28:東京)
 11. 柿木佐知朗、山岡哲二、ラミニン生理活性配列を有する人工細胞外基質の合成と評価、第 37 回医用高分子シンポジウム(2008/7/28:東京)
 12. Miskon Azizi、江橋 具、馬原 淳、宇山 浩、山岡哲二、A novel system for myocardial differentiation of rat mesenchymal stem cells on various ECM proteins、第 37 回医用高分子シンポジウム(2008/7/28:東京)
 13. 橘 洋一、山岡哲二、感温性ポリエチレンイミン誘導体を用いた遺伝子導入、遺伝子・デリバリー研究会第 8 回夏期セミナー(2008/8/08-9)
 14. 江橋 具、西垣戸麻美、藤里俊哉、森反俊幸、山岡哲二、脱細胞化神経移植による運動機能の回復、第 6 回生活支援工学系学会連合大会(2008/9/17)
 15. 柿木佐知朗、平工 香織、山岡哲二、ラミニンの機能を付与した人工細胞外基質の設計と評価、第 57 回高分子討論会(2008/9/24)
 16. 江橋 具、西垣戸麻美、藤里俊哉、森反俊幸、山岡哲二、生体由来スキャフォールド移植による神経の機能再生、第 57 回高分子討論会(2008/9/24)
 17. Miskon Azizi、江橋 具、馬原 淳、宇山 浩、山岡哲二、Myogenic Differentiation of Rat Stem Cells on Various Extracellular Matrix Proteins、第 57 回高分子討論会(2008/9/24)
 18. 江橋 具、山岡哲二、埋入した人工臓器材料に対する免疫応答、第 46 回日本人工臓器学会大会(2008/11/28)
 19. Tetsuji YAMAOKA, Sho UCHIDA, Hiroyuki Tanaka, Ko Temporin, Tsuyoshi Murase, Surface Modification of Poly(lactic acid)-based Nerve Conduit with Oligo(lactic acid)-Oligo peptide Amphiphilic Conjugates, Society For Biomaterials 2008 (2008/09/12, San Diego)
 20. Sachiro Kakinoki, Kaori Hiraku, Tetsuji Yamaoka, Fundamental Studies of Artificial Extra Cellular Matrix Composed of Laminin-derived sequence, The

TERMIS-NA 2008 Annual Conference & Exposition(2008/12/9, San Diego)

21. Sachiro Kakinoki, Kaori Hiraku, Tetsuji Yamaoka, Fundamental Studies of Artificial Extra Cellular Matrix Composed of Laminin-derived sequence, TERMIS-NA 2008 Annual Conference & Exposition (2008/12/7-10)
22. 江橋 具、山岡哲二、組織再生用移植材料に対する初期生体応答、第8回日本再生医療学会総会(2009/3/5-6)
23. 佐合満・江橋具・玉井克明・森反俊幸・山岡哲二、補体反応を利用した脱細胞方法、組織再生用移植材料に対する初期生体応答、第8回日本再生医療学会総会(2009/3/5-6)
24. 岸田晶夫、木村剛、南広祐、宮廻寛、山本健二、栗田公夫、増澤徹、ナノ振動融着法による生体接着への繊維構造材料の応用、平成 20 年繊維学会年次大会、東京、2008 年 6 月
25. 山本健二、栗田公夫、船本誠一、木村剛、加藤綾子、増澤徹、岸田晶夫、ナノ振動融着法を用いた高分子・生体組織間の接着、第 37 回医用高分子シンポジウム、東京、2008 年 7 月
26. 南広祐、木村剛、岸田晶夫、組織膜を目指したコラーゲングルの作製と生物学的特性検討Ⅲ、第 37 回医用高分子シンポジウム、東京、2008 年 7 月
27. 小林亜美子、増澤徹、加藤綾子、木村孝之、橋本健児、岸田晶夫、木村剛、ナノ振動細胞刺激装置の開発研究、人と福祉を支える技術フォーラム 2008、2008 年 3 月
28. 加藤綾子、増澤徹、河野貴宏、木村孝之、尾関和秀、岸田晶夫、木村剛、樋上哲哉、佐藤裕一郎、山本芳郎、複合低エネルギー利用による低損傷生体融着技術における伝熱特製の影響、第 6 回生活支援工学系連合大会、山口、2008 年 9 月
29. 高橋明裕、上遠野亮、由井伸彦、PEG と α -CD からなる 1 分子鎖“すかさ”ポリロタキサン、第 26 回シクロデキストリンシンポジウム、宇都宮、2009 年 9 月 9 日。
30. 梁昊赫、上遠野亮、山口順、三浦佳子、由井伸彦、ポリロタキサンを用いた動的表面の創製、第 58 回高分子討論会、熊本、2009 年 9 月 16 日。
31. 大矢裕一、高御堂成剛、長濱宏治、大内辰郎、由井伸彦、プロテアーゼ刺激をトリガーとする選択的分解挙動を示すポリ乳酸を主軸とする生分解性ポリロタキサン、第 58 回高分子討論会、熊本、2009 年 9 月 16 日。
32. 北川ともみ、井上祐貴、高井まどか、石原一彦、機能性ポリマーブラシ表面における QCM-D を用いた細胞接着挙動解析、第 58 回高分子討論会、熊本、2009 年 9 月 16 日
33. 中西智亮、井上祐貴、松野亮介、高井まどか、石原一彦、ナノフォースカーブ測定による精密ポリマーブラシ表面におけるタンパク質吸着挙動の解析、第 58 回高分子討論会、熊本、2009 年 9 月 16 日。
34. 井上祐貴、石原一彦、リン脂質ポリマーブラシ表面における水和状態とタンパク質吸着挙動、第 58 回高分子討論会、熊本、2009 年 9 月 16 日。
35. 金野智浩、石原一彦、細胞親和性ポリマーマトリックスを用いた均質細胞凝集塊形成とその機能、第 58 回高分子討論会、熊本、2009 年 9 月 17 日。
36. 北川ともみ、井上祐貴、高井まどか、石原一彦、QCM-D を用いた細胞-ポリマーブラシ表面間相互作用の解析、第 31 回日本バイオマテリアル学会大会、京都、2009 年 11 月 16 日。
37. 斉藤あや、金野智浩、伊掛浩輝、栗田公夫、石原一彦、幹細胞の分化制御を目指した非侵襲細胞培養・回収表面の創製、第 31 回日本バイオマテリアル学会大会、京都、2009 年 11 月 16 日。
38. 井上祐貴、石原一彦、リン脂質ポリマーブラシ表面における水和状態とタンパク質吸着力の解析、第 31 回日本バイオマテリアル学会大会、京都、2009 年 11 月 16 日。
39. 金野智浩、石原一彦、細胞親和性ポリマーマトリックスを用いた均質細胞凝集塊形成とその機能、第 31 回日本バイオマテリアル学会大会、京都、2009 年 11 月 16 日。
40. 磯江晋輔、井上祐貴、松野亮介、高井まどか、石原一彦、ポリマーブラシ表面がタンパク質吸着に与える因子の解明、第 19 回 Materials Research Society of Japan (MRS-J)、横浜、2009 年 12 月 7 日。
41. Ji-Hun Seo, R. Matsuno, Yan Lee, M. Takai, and K. Ishihara, Chaperone effect of water-soluble phospholipid polymer conjugated on proteins from heat-induced

- denaturation, European Society for Biomaterials, Switzerland, September, 2009.
42. T. Konno and K. Ishihara, Mild Preservation of Functional Cells using with Reversible Phospholipid Polymer Hydrogel with High Cytocompatibility, The 1st FAPS Polymer Congress, Nagoya, October 22nd, 2009.
 43. 山本健二、宮廻 寛、木村 剛、南 広祐、加藤綾子、栗田公夫、樋上哲哉、増澤 徹、岸田晶夫、ナノ振動融着法による高分子材料-生体組織間の接着に関する研究、第 48 回日本生体医工学会、東京、2009 年 4 月 24 日。
 44. 南 広祐、木村 剛、船本誠一、岸田晶夫、生体組織類似構造を有するコラーゲン構造体の作製と物理的及び生物学的特性評価、第 38 回医用高分子シンポジウム、東京、2009 年 7 月 27 日。
 45. 南 広祐、船本誠一、木村 剛、岸田晶夫、生体組織の特性を有するコラーゲンマトリクスの創製、第 58 回高分子討論会、熊本、2009 年 9 月 16 日。
 46. 山本健二、木村 剛、南 広祐、加藤綾子、清水 繁、樋上哲哉、増澤 徹、岸田晶夫、微小振動融着法による高分子材料-生体組織間の接着に関する研究、第 7 回生活支援工学系連合大会、高知、9 月 24 日。
 47. Tomo Ehashi, Tetsuji Yamaoka, Different Host Responses To Hydrophobic or Hydrophilic Scaffolds For Tissue Engineering, TERMIS-WC 2009, Korea, Sep. 2nd, 2009.
 48. 柿木佐知朗、内田 翔、江橋 具、村上 章、山岡哲二、神経突起伸長活性ペプチド修飾ポリ乳酸ナノファイバチューブの神経再生能評価、第 47 回日本人工臓器学会大会、新潟、2009 年 11 月 13 日。
 49. 江橋 具、白井 航、多嶋佑介、神村共住、山岡哲二、パターン化された有孔材料に対する生体応答の解析、第 47 回日本人工臓器学会大会、新潟、2009 年 11 月 13 日。
 50. Azizi Miskon, Hiroshi Uyama, Tetsuji Yamaoka, Effect of Extracellular Matrix Components on Beating Behavior of Cardiomyocytes and Differentiation Behavior of Stem Cells in vitro, 2nd Asia Biomaterial Congress, Singapore, June 26th, 2009.
 51. 小林裕一郎、上遠野亮、由井伸彦、末端にベンズアミド基を有する PEG と α -CD ダイマー/テトラマーから形成される超分子クロスリンク、第 59 回高分子年次大会、横浜、2010 年 5 月 28 日。
 52. D. H. Yang、上遠野亮、由井伸彦、ポリロタキサン固定化基板の表面特性と血漿タンパク質吸着挙動、第 39 回医用高分子シンポジウム、東京、2010 年 7 月 26 日。
 53. 辛 昊俊、上遠野亮、由井伸彦、柿木佐知朗、山岡哲二、エステル含有ポリロタキサン架橋ヒドロゲルの加水分解過程における特性の解析、第 39 回医用高分子シンポジウム、東京、2010 年 7 月 27 日。
 54. 小林裕一郎、上遠野亮、山口政之、由井伸彦、スリッピングを利用したダンベル型 PEG と α -CD ダイマー/テトラマーによる可逆的超分子クロスリンク形成、第 59 回高分子討論会、札幌、2010 年 9 月 16 日。
 55. 高橋明裕、山田 鋼、上遠野亮、由井伸彦、 α -CD と PEG からなるルーズフィットポリロタキサンのゲスト分子包接、第 59 回高分子討論会、札幌、2010 年 9 月 16 日。
 56. 上遠野亮、D. H. Yang、井上祐貴、金野智浩、石原一彦、柿木佐知朗、山岡哲二、由井伸彦、ポリロタキサンを基盤とした動的表面における非特異的生体応答の解析、第 32 回日本バイオマテリアル学会大会、広島、2010 年 11 月 29 日。
 57. 中西智亮、井上祐貴、松野亮介、高井まどか、石原一彦、タンパク質吸着における精密ポリマーブラシ表面の構造の効果、第 59 回高分子年次大会、横浜、2010 年 5 月 26 日。
 58. 井上祐貴、塚原剛彦、石原一彦、生体親和性ポリマーブラシ表面の水和状態、第 39 回医用高分子シンポジウム、東京、2010 年 7 月 27 日。
 59. 井上祐貴、塚原剛彦、石原一彦、タンパク質吸着を劇的に抑制するリン脂質ポリマーブラシ表面における水和状態、第 59 回高分子討論会、札幌、2010 年 9 月 16 日。
 60. 井上祐貴、塚原剛彦、石原一彦、ポリマーブラシ表面の水和状態を指標としたタンパク質吸着挙動の解明、第 32 回日本バイオマテリアル学会大会、広島、2010 年 11 月 29 日。

61. 柿木佐知朗、山岡哲二、神経再生を目指した温度応答性細胞外基質の遺伝子工学的合成とその評価、第 39 回医用高分子シンポジウム、東京、2010 年 7 月 26 日。
62. 柿木佐知朗、YANG Dae Hyoek、井上祐貴、上遠野 亮、石原一彦、由井伸彦、山岡哲二、動的特性の異なる SAM 界面に対する血小板の接着性と活性化、第 32 回日本バイオマテリアル学会大会、広島、2010 年 11 月 29 日。
63. 江橋具、柿木佐知朗、由井伸彦、石原一彦、山岡哲二、皮下に埋入したバイオマテリアル界面に対する生体応答の遺伝子網羅的解析、広島、2010 年 11 月 29 日。
64. 山下敦、段孝彰、中沖隆彦、山岡哲二、P19CL6 細胞の心筋分化誘導における培養基質表面特性の影響、第 10 回 日本再生医療学会総会、東京、2011 年 3 月 1 日。
65. 柿木佐知朗、竹村太郎、花方信孝、山岡哲二、高分子多孔体の移植による生体応答にともなうて発現する遺伝子群の網羅的解析、日本化学会第 91 春季年会、神奈川、2011 年 3 月 26 日。
66. 中村奈緒子、橋本良秀、船本誠一、南 広祐、木村 剛、藤里俊哉、岩田博夫、岸田晶夫、脱細胞化骨髄を用いた造血ニッチに関する研究、第 20 回フロンティア講演会、2011 年 3 月 5 日。
67. 嶋津友紀子、南 広祐、木村 剛、岸田晶夫、経皮デバイスへの応用を目的とした生体組織－人工材料の複合化、第 20 回フロンティア講演会、2011 年 3 月 5 日。
68. 笠原康佑、南 広祐、木村 剛、清水 繁、青代敏行、増澤 徹、岸田晶夫、微小振動を用いた小型組織融着装置の開発、第 20 回フロンティア講演会、2011 年 3 月 5 日。
69. 田所弘子、南 広祐、木村 剛、岸田晶夫、脱細胞化血管のタンパク質透過への脱細胞化法の影響、第 20 回フロンティア講演会、2011 年 3 月 5 日。
70. 酒井ゆうき、南広祐、木村剛、岸田晶夫、生体マトリクス機能再現を目的とした密度勾配型コラーゲンマトリクスの機能評価、第 32 回日本バイオマテリアル学会大会、広島、2010 年 11 月 30 日。
71. 根岸 淳、船本誠一、南 広祐、木村 剛、樋上哲哉、岸田晶夫、脱細胞化小口径血管の特性評価と in vivo 評価、日本人工臓器学会、仙台、2010 年 11 月 19 日。
72. 中村奈緒子、船本誠一、南 広祐、木村 剛、岩田博夫、岸田晶夫、超高压脱細胞化骨上での細胞培養、生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会、大阪、2010 年 9 月 8 日。
73. 笠原康佑、山本健二、船本誠一、南 広祐、木村 剛、清水 繁、青代敏行、増澤 徹、岸田晶夫、微小振動融着法を用いた高分子－コラーゲン間の接着、大阪、生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会、2010 年 9 月 8 日。
74. 南 広祐、酒井ゆうき、木村 剛、岸田晶夫、生体組織の機能を再現を目的としたコラーゲン構造体の作製と機能評価、第 59 回高分子討論会、札幌、2010 年 9 月 15-17 日。
75. 佐野麻美、木村 剛、南 広祐、佐々木善浩、秋吉一成、岸田晶夫、高压処理リポプレックスによるオリゴ核酸送達、第 59 回高分子討論会、札幌、2010 年 9 月 15-17 日。
76. 佐野麻美、今野北斗、南 広祐、木村 剛、岸田晶夫、高压処理リポプレックスの構造特性と遺伝子発現調節の検討、第 59 回高分子学会年次大会、横浜、2010 年 5 月 26-28 日。
77. 酒井ゆうき、南 広祐、木村 剛、岸田晶夫、密度勾配を有するコラギンマトリクスの作製と機能評価、第 59 回高分子学会年次大会、横浜、2010 年 5 月 26-28 日。
78. 笠原康佑、南 広祐、木村 剛、清水 繁、岸田晶夫、エネルギー付与によるコラーゲンと高分子材料の接着に関する研究、第 19 回ライフサポート学会フロンティア講演会、東京、2010 年 3 月 6 日。
79. 泉 太二、南 広祐、木村 剛、岸田晶夫、効率的細胞内送達を目指した超高压技術を用いた PVA/HAp/ODN 複合体の調製、第 19 回ライフサポート学会フロンティア講演会、東京、2010 年 3 月 6 日。
80. K. Ishihara, T. Shimizu, Super-hydrophilic Silicone Hydrogels with Phospholipid Polymer IPN for Newly Contact Lenses, Society for Biomaterials Annual Meeting, Seattle, USA, April 20-26th, 2010.
81. K. Ishihara, T. Konno, Y. Asanuma, Antithrombogenic Materials Constructed by

- Block-type Phospholipid Polymer and Segmented Polyurethane for Small-diameter Vascular Prosthesis, European Society for Biomaterials Annual Meeting, Tampere, Finland, September 10-14th, 2010.
82. Nobuhiko Yui, and Hoon Hyun, Ligand accessibility to receptor binding sites enhanced by movable polyrotaxanes、第 60 回高分子年次大会、大阪、2011 年 5 月 26 日.
 83. 徐 知勲、由井伸彦、分子レベルの動的界面構築を目指した新規超分子ブロック共重合体の設計、第 60 回高分子討論会、岡山、2011 年 9 月 28 日.
 84. 徐 知勲、由井伸彦、可動性細胞接着表面の構築を目指した新規ポリロタキサンブロック共重合体の設計、第 33 回日本バイオマテリアル学会大会、京都、2011 年 11 月 21 日.
 85. 井上祐貴、井上和臣、石原一彦、タンパク質吸着を支配するポリマーブラシ表面近傍の水和状態、第 60 回高分子討論会、岡山 2011 年 9 月 28 日.
 86. 井上祐貴、石原一彦、タンパク質吸着力のナノ解析に基づく生体分子非認識ポリマーブラシ表面の構築、第 33 回日本バイオマテリアル学会大会、京都、2011 年 11 月 21 日.
 87. Tomomi Kitagawa, Y. Inoue, M. Takai, and K. Ishihara, Biomedical functions on polymer brush layer based on continuous evaluation of initial cell adhesion, 第 60 回高分子討論会、岡山、2011 年 9 月 28 日.
 88. 金野智浩、阿部雅司、小田悠加、石原一彦、細胞親和型ポリマー界面による幹細胞機能制御のための分子科学パラメーターの導出、第 60 回高分子討論会、岡山、2011 年 9 月 28 日.
 89. 井上和臣、井上祐貴、石原一彦、タンパク質吸着に与えるポリマーブラシ表面の水和状態の影響、第 33 回日本バイオマテリアル学会大会、京都、2011 年 11 月 21 日.
 90. 立石崇晴、京本政之、山岡哲二、石原一彦、MPC を用いた自己開始光グラフト重合による人工心臓弁用 PEEK 表面への抗血栓性の付与、第 33 回日本バイオマテリアル学会大会、京都、2011 年 11 月 21 日.
 91. Sachiro Kakinoki, Taro Takemura, Tomo Ehashi, Nobutaka Hanagata, K. Ishihara, Nobuhiko Yui, and Tetsuji Yamaoka, Global gene expression analysis of biological responses for porous polymer scaffolds with different molecular architecture, 第 60 回高分子学会年次大会、大阪、2011 年 5 月 25 日.
 92. 柿木佐知朗、山岡哲二、温度転移型人工細胞外基質によるポリ乳酸ナノファイバー神経誘導管の機能化、平成 23 年度繊維学会年次大会、東京、2011 年 6 月 8 日.
 93. 柿木佐知朗、竹村太郎、花形信孝、石原一彦、山岡哲二、移植された高分子材料が引き起こす生体応答の発現遺伝子網羅解析、平成 23 年度繊維学会年次大会、東京、2011 年 6 月 8 日.
 94. 柿木佐知朗、井上祐貴、Ye Lin、石原一彦、由井伸彦、山岡哲二、親水性高分子鎖の形態が異なる界面に対する血小板応答、第 57 回高分子研究発表会、神戸、2011 年 7 月 15 日.
 95. 段孝彰、山下敦、中沖隆彦、山岡哲二、P19CL6 細胞の心筋分化誘導に与える培養基材特性の影響、第 57 回高分子研究発表会、神戸、2011 年 7 月 15 日.
 96. 高崎健輔、柿木佐知朗、平野義明、山岡哲二、血管内皮細胞接着性ペプチドによる SUS316L 表面の機能化、第 57 回高分子研究発表会、神戸、2011 年 7 月 15 日.
 97. 柿木佐知朗、井上祐貴、Ye Lin、石原一彦、由井伸彦、山岡哲二、分子形態の異なる親水性界面に対する血小板応答、第 40 回医用高分子シンポジウム、大阪、2011 年 7 月 26 日.
 98. 山下敦、段孝彰、中沖隆彦、山岡哲二、電荷・弾性・組成が異なる機能的環境における *In vitro* 心筋分化、第 40 回医用高分子シンポジウム、大阪、7 月 25 日.
 99. 柿木佐知朗、橘洋一、斯波真理子、鳥越秀峰、小比賀聡、山岡哲二、生体親和性ペプチドハイドロゲルの徐放型アンチセンス療法への展開、第 21 回バイオ・高分子シンポジウム大阪、2011 年 7 月 26 日.
 100. 山下敦、馬原淳、姜貞勲、斯波真理子、山岡哲二、生体内病因物質を除去する Drug-Navigated Clearance System (DNCS)、第 21 回バイオ・高分子シンポジウム、大阪、2011 年 7 月 25 日.

101. 柿木佐知朗、坂井勇亮、江橋具、竹村太郎、花方信孝、藤里俊哉、石原一彦、由井 伸彦、山岡 哲二、多孔質スキャホールドの移植が引起す炎症反応の遺伝子チップを用いた網羅解析、日本バイオマテリアル学会 第 6 回関西若手研究発表会、大阪、2011 年 8 月 12 日
102. 柿木佐知朗、山岡哲二、ラミニン由来配列を有する感温性エラスチン様人工タンパク質によって機能化されたポリ乳酸ナノファイバー神経誘導管の作製、平成 23 年度繊維学会秋季研究発表会、香川、2011 年 9 月 8 日
103. 柿木佐知朗、高崎健輔、平野義明、山岡哲二、フィブロネクチン由来 REDV ペプチドを修飾したステント基材の機能評価、平成 23 年度繊維学会秋季研究発表会、香川、2011 年 9 月 8 日
104. 柿木佐知朗、山岡哲二、生理活性配列を有する感温性エラスチン様人工タンパク質を利用したポリ乳酸ナノファイバー神経誘導管の機能化、第 60 回高分子討論会、岡山、2011 年 9 月 30 日
105. 柿木佐知朗、坂井勇亮、竹村太郎、花方信孝、藤里俊哉、石原一彦、由井伸彦、山岡哲二、高分子多孔体の移植による炎症反応の遺伝子網羅解析、第 60 回高分子討論会、岡山、2011 年 9 月 30 日
106. 柿木佐知朗、山岡哲二、温度転移型人工細胞外基質により機能化したポリ乳酸神経誘導管の作製と評価、第 33 回日本バイオマテリアル学会大会、京都、2011 年 11 月 21 日
107. 柿木佐知朗、坂井 勇亮、江橋 具、竹村太郎、花方信孝、藤里俊哉、石原一彦、山岡哲二、種々の表面をもつ多孔質スキャホールドの移植によって引起される炎症反応の遺伝子網羅解析、第 33 回日本バイオマテリアル学会大会、京都、2011 年 11 月 21 日
108. 柿木佐知朗、中越琢也、井上祐貴、Lin Ye、大矢裕一、石原一彦、由井伸彦、山岡哲二、構造の異なる親水性高分子鎖で修飾されたマテリアル界面に対する血小板応答、第 33 回日本バイオマテリアル学会大会、京都、2011 年 11 月 22 日
109. 南広祐、酒井ゆうき、木村剛、岸田晶夫、コラーゲン繊維構造が及ぼす物理的・生物学的特性検討、平成 23 年度繊維学会年次大会、2011 年 6 月 8 日
110. 松嶋理恵、嶋津友紀子、南広祐、木村剛、藤里俊哉、岸田晶夫、生体組織/高分子複合化による経皮デバイスの作製、生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会、東京、2011 年 11 月 3 日
111. 木村剛、伊藤由樹子、南広祐、加藤綾子、増澤徹、岸田晶夫、微小振動下における細胞接着過程の検討、生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会、東京、2011 年 11 月 3 日
112. 南広祐、酒井ゆうき、木村剛、岸田晶夫、密度勾配を有するコラーゲン組織体を用いた人工角膜の作製、第 49 回日本人工臓器学会、東京、2011 年 11 月 25 日
113. 松嶋理恵、嶋津友紀子、中村奈緒子、南広祐、木村剛、藤里俊哉、岸田晶夫、経皮デバイスへの応用を目的とした生体組織/高分子複合体の作製、第 24 回バイオエンジニアリング講演会、大阪、2012 年 1 月 7 日
114. 笠原康佑、南広祐、木村剛、清水繁、青代敏行、増澤徹、岸田晶夫、弾性損失発熱を利用した生体接着装置の開発、第 21 回ライフサポート学会フロンティア講演会、東京、2012 年 3 月 3 日
115. Ji-Hun Seo, Sachiro Kakinoki, Tetsuji Yamaoka, and Nobuhiko Yui, Biological responses on the dynamic surfaces prepared by supramolecular block-copolymers, The 243rd American Chemical Society National Meeting, San Diego USA, March 27th, 2012.
116. K. Ishihara, and Y. Inoue, Direct Force Measurement of Protein Adsorption on Well-defined Polymer Nanointerfaces, European Biomaterials Society Annual Meeting, Dublin Ireland, Sept. 3rd, 2011.
117. Y. Inoue and K. Ishihara, Evaluation of protein adsorption at polymer brush surfaces based on the water structure surrounding the surface The 243rd American Chemical Society National Meeting, San Diego USA, March 27th, 2012.
118. Sachiro Kakinoki, Takuya Nakagoshi, Y. Inoue, Lin Ye, Yuichi Ohya, K. Ishihara, Nobuhiko Yui, and Tetsuji Yamaoka, Platelet response to PEG-grafted biomaterial

- surfaces with different chain length and molecular architecture, 3th Asia Biomaterial Congress, Busan KOREA, Sept. 15th, 2011.
119. Atsushi Yamashita, Takaaki Dan, Takahiko Nakaoki, and Tetsuji Yamaoka, Effects of Protein-Coated Substrates on Stem Cell Differentiation into Beating Cardiomyocytes, 3th Asia Biomaterial Congress, Busan KOREA, Sept. 16th, 2011.
 120. Sachiro Kakinoki, Kensuke Takasaki, Yoshiaki Hirano, and Tetsuji Yamaoka, In vivo re-endothelialization of the REDV peptide-immobilized metal surface, International Conference on Nanomaterials & Nanotechnology, Delhi, INDIA, Dec. 20th, 2011
 121. Kwangoo Nam, Yuuki Sakai, Tsuyoshi Kimura, and Akio Kishida, Preparation of an artificial skin by replication of its structure and function using fibrillogenesis, Orland, USA, Apr. 14th, 2011
 122. Kwangoo Nam, Rie Matsushima, Yukiko Shimatsu, Tsuyoshi Kimura, Toshiya Fujisato, and Akio Kishida, Development of percutaneous device based on nature tissue-polymer complex, The 3rd Asian Biomaterials Congress, Busan, Korea, Sep. 15th, 2011
 123. 徐知勲、柿木佐知朗、山岡哲二、由井伸彦、官能基導入型ポリロタキサンブロック共重合体表面による細胞接着挙動の制御、第 61 回高分子年次大会、横浜、2012 年 5 月 30 日
 124. 徐知勲、柿木佐知朗、井上祐貴、山岡哲二、石原一彦、由井伸彦、ポリロタキサンブロック共重合体による動的表面の構築と生体応答性評価、第 41 回医用高分子シンポジウム、東京、2012 年 6 月 26 日
 125. Ji-Hun Seo, Sachiro Kakinoki, Tetsuji Yamaoka, Nobuhiko Yui, Design of mobile supramolecular bio-interface for regulation of biological responses, 9th World Biomaterials Congress, Chengdu, CHINA, Jun. 1st – 5th, 2012
 126. 徐知勲、柿木佐知朗、井上祐貴、山岡哲二、石原一彦、由井伸彦、第 61 回高分子討論会、名古屋、2012 年 9 月 19 日
 127. 坂田翔、井上祐貴、石原一彦、ポリマーブラシ表面にタンパク質吸着を誘引する相互作用力の定量的解析、第 61 回高分子年次大会、横浜、2012 年 5 月 29-31 日
 128. 井上祐貴、井上和臣、石原一彦、タンパク質との相互作用を回避するマテリアル表面近傍の水のネットワーク構造、第 61 回高分子学会年次大会、横浜、2012 年 5 月 29-31 日
 129. Sho Sakata, Y. Inoue, K. Ishihara, Interaction force of protein at biocompatible polymer brush surface, 9th World Biomaterials Congress, Chengdu, China, Jun. 1st – 5th, 2012.
 130. Y. Inoue and K. Ishihara, Nano-scaled analysis of protein adsorption behavior based on molecular mobility around biocompatible polymer brush surface, 9th World Biomaterials Congress, Chengdu, China, Jun. 1st – 5th, 2012.
 131. Kyoko Fukazawa and K. Ishihara, Simple and reliable treatment with phospholipid polymer provides surface biocompatibility of polydimethylsiloxane, 9th World Biomaterials Congress, Chengdu, China, Jun. 1st – 5th, 2012.
 132. Takaharu Tateishi, Masayuki Kyomoto, Tetsuji Yamaoka and K. Ishihara, Smart surface modification on PEEK by self-initiating graft polymerization for cardiovascular application, 9th World Biomaterials Congress, Chengdu, China, Jun. 1st – 5th, 2012.
 133. Ye Yao, K. Ishihara, Kyoko Fukazawa, Wenyong Ma, Nan Huang, Hemocompatibility improvement of titanium substrate with mussel-inspired adhesive phosphorylcholine polymer, 9th World Biomaterials Congress, Chengdu, China, Jun. 1st – 5th, 2012.
 134. 井上祐貴、井上和臣、石原一彦、ポリマーブラシ表面近傍の水和状態によるタンパク質吸着挙動の規定、第 41 回医用高分子シンポジウム、東京、2012 年 6 月 25-26 日
 135. 井上祐貴、石原一彦、タンパク質との直接的な相互作用を抑制するポリマーブラシ表面の動的特性、第 61 回高分子討論会、名古屋、2012 年 9 月 19-21 日

136. 柿木佐知朗、徐 知勲、井上祐貴、石原一彦、由井伸彦、山岡哲二、非特異的・特異的動的界面に対する血管内皮細胞の接着挙動、第 61 回高分子年次大会、神奈川、2012 年 5 月 30 日
137. 中越琢也、柿木佐知朗、大矢裕一、山岡哲二、PEG グラフトおよび PEG ループ界面の作製と細胞および血小板応答の評価、第 61 回高分子年次大会、神奈川、2012 年 5 月 30 日
138. 坂井勇亮、柿木佐知朗、竹村太郎、花方信孝、藤里俊哉、石原一彦、山岡哲二、表面特性の異なる高分子多孔体が引起す炎症反応の遺伝子網羅解析、第 61 回高分子年次大会、神奈川、2012 年 5 月 31 日
139. Sachiro Kakinoki, Yusuke Sakai, Tomo Ehashi, Taro Takemura, Nobutaka Hanagata, Toshia Fujisato, Kazuhiko Ishihara, Nobuhiko Yui, Tetsuji Yamaoka, Global gene expression analysis of biological responses to the porous scaffolds with different surfaces, 9th World Biomaterials Congress, Chengdu, CHINA, June 2nd, 2012
140. 柿木佐知朗、山岡哲二、ポリ乳酸／人工細胞外マトリクス複合型機能性神経誘導管を用いた末梢神経再生、第 11 回 日本再生医療学会総会、神奈川、2012 年 6 月 13 日
141. 柿木佐知朗、坂井勇亮、竹村太郎、花方信孝、藤里俊哉、石原一彦、山岡哲二、高分子多孔体の移植によって誘起される炎症関連遺伝子プロファイルの網羅的解析、第 41 回医用高分子シンポジウム、東京、2012 年 6 月 26 日
142. Sachiro Kakinoki, Ji-Hun Seo, Kazuhiko Ishihara, Nobuhiko Yui, Tetsuji Yamaoka, Non-specific cellular responses to the mobile surfaces with polyrotaxan, ICYRAM 2012, Singapore, July 5th, 2012
143. 柿木佐知朗、徐知勲、井上祐貴、石原一彦、由井伸彦、山岡哲二、高次動的界面に対する血小板および血管内皮細胞の接着挙動、第 58 回高分子研究発表会、兵庫、2012 年 7 月 13 日
144. 中越琢也、柿木佐知朗、大矢裕一、山岡哲二、グラフト型もしくはループ型に PEG 鎖が固定化されたバイオ界面に対する細胞接着挙動、第 58 回高分子研究発表会、兵庫、2012 年 7 月 13 日
145. 坂井勇亮、柿木佐知朗、竹村太郎、花方信孝、藤里 俊哉、石原一彦、山岡哲二、表面特性の異なる高分子多孔体の埋入による炎症関連遺伝子発現プロファイルの網羅的解析、第 58 回高分子研究発表会、兵庫、2012 年 7 月 13 日
146. 中越 琢也、柿木 佐知朗、大矢裕一、山岡哲二、グラフト型およびループ型 PEG 鎖固定化界面に対する細胞および血小板の接着挙動、第 7 回関西若手研究発表会、兵庫、2012 年 8 月 2 日
147. 坂井勇亮、柿木佐知朗、竹村太郎、花方信孝、藤里 俊哉、石原一彦、山岡哲二、高分子多孔体に対する in vivo 初期生体応答の遺伝子チップ網羅的解析、第 7 回関西若手研究発表会、兵庫、2012 年 8 月 2 日
148. 柿木佐知朗、山岡 哲二、人工ペプチド・人工タンパク質を用いたポリ乳酸スキャホールドの機能化と末梢神経再生医療への応用、第 61 回高分子討論会、愛知、2012 年 9 月 21 日
149. Sachiro Kakinoki, Kensuke Takasaki, Yoshiaki Hirano, Tetsuji Yamaoka, Peptide immobilized stent : redv immobilization Via direct oxidation of tyr on metallic biomaterials, 第 49 回ペプチド討論会、福岡、2012 年 11 月 7-9 日
150. 柿木佐知朗、坂井勇亮、竹村太郎、花方信孝、藤里俊哉、石原一彦、山岡哲二、高分子多孔質スキャホールドの埋入が誘起する炎症反応の遺伝子網羅的解析、第 50 回日本人工臓器学会大会、福岡、2012 年 11 月 22-24 日
151. 染川将太、馬原淳、増谷一成、木村良晴、山岡哲二、生分解性ハイドロゲルを用いた心筋梗塞に対するゲル注入療法の検討、第 50 回日本人工臓器学会大会、福岡、2012 年 11 月 22-24 日
152. 坂井 勇亮、柿木 佐知朗、竹村 太郎、花方信孝、藤里 俊哉、石原 一彦、山岡 哲二、表面の異なる多孔質スキャホールドに対する免疫担当細胞 in vivo 応答の遺伝子網羅、第 12 回日本再生医療学会総会、横浜、2012 年 3 月 21-23 日

153. 高崎健輔、柿木佐知朗、平野義明、山岡哲二、チロシンの酸化反応を利用したフィブロンネクチン由来ペプチドのステントへの固定化と再内皮化促進効果の検証、第12回日本再生医療学会総会、横浜、2012年3月21-23日
154. 染川 将太、馬原 淳、増谷 一成、木村 良晴、山岡 哲二、生分解性ハイドロゲル注入による左質リモデリングの検討、第12回日本再生医療学会総会、横浜、2012年3月21-23日
155. 柿木佐知朗、徐知勲、井上祐貴、石原一彦、由井伸彦、山岡哲二、分子運動性が異なるバイオマテリアル上での血小板および血管内皮細胞の接着と形態変化、第12回日本再生医療学会総会、横浜、2012年3月21-23日
156. 柿木佐知朗、高崎健輔、平野義明、山岡哲二、血管内膜の再生を誘導するペプチド修飾ステントの開発、第12回日本再生医療学会総会、横浜、2012年3月21-23日
157. Kwangwoo Nam, Ji-Hun Seo, Tsuyoshi Kimura, Nobuhiko Yui, Akio Kishida, Investigation of interaction between the polymer surface and collagen molecules during fibrillogenesis, 9th World Biomaterials Congress, Chengdu, CHINA, June 2nd, 2012
158. 文肖楠、木村剛、本田智史、ヘイルショーン サラ、南広祐、岸田晶夫、インジェクタブルタンパク質ハイドロゲルへの遺伝子担持を目指した遺伝子キャリアー開発、第61回高分子討論会、愛知、2012年9月19-21日
159. 松嶋理恵、嶋津友紀子、南広祐、木村剛、藤里俊哉、岸田晶夫、経皮デバイスへの応用を目的とした生体組織/高分子複合体の作製および生体機能評価、第61回高分子討論会、愛知、2012年9月19-21日
160. 岸田晶夫、根岸淳、中村奈緒子、呉平麗、南広祐、木村剛、藤里俊哉、小林尚俊、船本誠一、樋上哲哉、岩田博夫、ECM 移植からの生体反応の考察、第15回日本異種移植研究会、2012年12月8日
161. 松嶋理恵、南広祐、木村剛、藤里俊哉、岸田晶夫、生体組織/高分子複合体を用いた経皮デバイスの作製とその機能評価、第22回 ライフサポート学会フロンティア講演会 2013年3月2日。
162. 呉平麗、木村剛、田所弘子、南広祐、岸田晶夫、Measurement of protein permeability of decellularized aorta by using diffusion chamber system、第22回 ライフサポート学会フロンティア講演会 2013年3月2日
163. 岩田拓也、伊掛浩輝、南広祐、木村剛、清水繁、岸田晶夫、表面グラフト改質高分子を用いた生体組織接着に関する研究、第22回 ライフサポート学会フロンティア講演会 2013年3月2日

③ ポスター発表 (国内会議 72件、国際会議 62件)

1. 宇都宮英人・上遠野亮・由井伸彦・杉浦智子・久保義行・加藤将夫・辻 彰、カチオン性ポリロタキサンによる有機カチオントランスポーターの阻害効果、第29回日本バイオマテリアル学会大会、大阪、会期:2007年11月26日(月)
2. Dae Hyeok Yang・上遠野亮・山口順・三浦佳子・由井伸彦「ポリロタキサン固定化による動的界面の調製とその生体親和性」、日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008、東京、2008年11月
3. 齋藤祐介・上遠野亮・三浦佳子・由井伸彦「超分子構造に基づくマンノース導入ポリロタキサンの多価相互作用への寄与」、日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008、東京、2008年11月
4. 斉藤あや、金野智浩、伊掛浩輝、栗田公夫、石原一彦、「糖タンパク質の特異的結合を促すフェニルボロン酸基を有するリン脂質ポリマー」、第57回高分子学会年次大会、2008年5月
5. 斉藤あや、金野智浩、伊掛浩輝、栗田公夫、石原一彦、「糖タンパク質の特異的結合を誘導するフェニルボロン酸基を有するリン脂質ポリマー表面の創製と機能」、日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008、東京、2008年11月
6. 浅沼良晴、松野亮介、金野智浩、高井まどか、石原一彦、「小口径人工血管を目指した細胞

- 膜類似表面を有するポリマーアロイ」、日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008、東京、2008 年 11 月
7. Asanuma, Y.; Matsuno, R.; Konno, T.; Takai, M.; Ishihara, K. “Antithrombogenic surface constructed by block-type phospholipid polymer and segmented polyurethane”, The IUMRS International Conference in Asia 2008, Nagoya, December, 2008.
 8. 単 錦宇、宇山 浩、橋本朋子、山岡哲二、ポリ(γ-グルタミン酸)/ポリビニルアルコール複合ハイドロゲルの創傷被覆材への応用、第 57 回高分子学会年次大会(2008/5/28-30)
 9. 寺田堂彦、緒方裕之、江橋 具、平工香織、鎌田和加子、山岡 哲二、中谷武嗣、吉田謙一、舩本誠一、岸田晶夫、澤田和也、藤里俊哉、バイオ人工血管移植による動脈再生、第 57 回高分子学会年次大会(2008/5/28-30)
 10. 北川偉之、単 錦宇、宇山 浩、山岡哲二、橋本朋子、江橋 具、ポリ(γ-グルタミン酸)/ポリビニルアルコール複合ハイドロゲルの創傷被覆材への応用、バイオマテリアル学会シンポジウム 2008 (2008/11/17-18)
 11. 柿木佐知朗、平工 香織、山岡哲二、ラミニンの生理活性配列を付与した構造タンパク質の合成と評価、バイオマテリアル学会シンポジウム 2008(2008/11/18-19)
 12. 江橋 具、山岡哲二、軟組織再生用マテリアルに対する生体応答、バイオマテリアル学会シンポジウム 2008(2008/11/18-19)
 13. 佐合満・江橋具・玉井克明・藤里俊哉・森反俊幸・山岡哲二、生体反応を利用した脱細胞化血管の作製、第 46 回日本人工臓器学会大会(2008/11/28)
 14. 柿木佐知朗、江橋具、山岡哲二、MODIFICATION OF PLA SCAFFOLDS USING BIOACTIVE PEPTIDE-OLIGO (LACTIC ACID) CONJUGATES、第 45 回ペプチド討論会(2008/10/30)
 15. Yamaoka T, Uchida S, Tanaka H, Temporin K, Murase T, Mahara A, Electro spun PLLA nonwoven nerve conduit modified with biologically active peptide sequences. Biologic Scaffolds for Regenerative Medicine 5th Symposium (2008/2/14-16)
 16. Tetsuji Yamaoka, Yoichi Tachibana, Junichiro Ennmi, Hidehiro Iida, In Vivo Tracking of the Transplanted Cells Using a Novel Polyric Contrast Agent 8th World Biomaterials Congress (2008/5/29-31)
 17. 山本健二、栗田公夫、宮廻寛、木村剛、南広祐、岸田晶夫、微小振動融着法による高分子材料-生体組織間接着に関する研究、つくば医工連携フォーラム 2009、茨城、2009 年 1 月
 18. Hojoon Shin, Ryo Katoono, Nobuhiko Yui, Preparation of Polyrotaxane Hydrogels Based on Water-Soluble Hydrolyzable Polyrotaxane, 2nd Asian Biomaterials Congress, Singapore, June 26-27th, 2009.
 19. Yusuke Saito, Ryo Katoono, Yoshiko Miura, Nobuhiko Yui, Effect of Ligand-conjugated Polyrotaxane on Multivalent Interaction Based on Supramolecular Structure, 2nd Asian Biomaterials Congress, Singapore, June 26-27th, 2009.
 20. Hoon Hyun, Ryo Katoono, Yusuke Saito, Yoshiko Miura, Nobuhiko Yui, Preparation of Azidated Polyrotaxane for Site-Controlled Modification Through Click Chemistry, 2nd Asian Biomaterials Congress, Singapore, June 26-27th, 2009.
 21. Jun Yamaguchi, Ryo Katoono, Yoshiko Miura, Nobuhiko Yui, Dynamic Polymer Surface Based on Water-Soluble Polyrotaxane, 2nd Asian Biomaterials Congress, Singapore, June 26-27th, 2009.
 22. 齋藤祐介、山口順、三浦佳子、由井伸彦、糖鎖導入ポリロタキサンが多価相互作用への寄与、第 38 回医用高分子シンポジウム、東京、2009 年 7 月 27 日。
 23. 坂上浩美、大村純平、長濱宏治、大内辰郎、大矢裕一、由井伸彦、PEG-PLLA・AB ブロック共重合体と α -CD から成る生分解性ポリロタキサンのナノ会合体の調製、第 58 回高分子討論会、熊本、2009 年 9 月 16 日。
 24. 秋山翔太、高御堂成剛、長濱宏治、大内辰郎、大矢裕一、由井伸彦、ポリ-L-乳酸またはポリ-D-乳酸をグラフト化したヒドロキシプロピル化ポリロタキサンのステレオコンプレックス形成を

利用した生分解性組織体の構築、第 58 回高分子討論会、熊本、2009 年 9 月 16 日。

25. Hoon Hyun, R. Katoono, Yusuke Saito, Yoshiko Miura, Nobuhiko Yui, Site-Controlled Ligand Introduction into Polyrotaxanes via Click Chemistry, JST-CREST International Symposium on Nanobio-Interfaces Related to Molecular Mobility, Tokyo, Nov. 9-10th, 2009.
26. Akihiro Takahashi, Ryo Katoono, Nobuhiko Yui, Loose-Fit Polyrotaxane Composed of α -Cyclodextrin and Single Poly(Ethylene Glycol) Chain: Making Room in α -CD Cavity for Additional Inclusion Complexation, JST-CREST International Symposium on Nanobio-Interfaces Related to Molecular Mobility, Tokyo, Nov. 9-10th, 2009.
27. D. H. Yang, Ryo Katoono, Yoshiko Miura, Nobuhiko Yui, Preparation of Polyrotaxane Loop Surface using Self-Assembled Monolayer Formation and its Surface Properties, JST-CREST International Symposium on Nanobio-Interfaces Related to Molecular Mobility, Tokyo, Nov. 9-10th, 2009.
28. 井上祐貴、北野和彦、松野亮介、金野智浩、高井まどか、石原一彦、AFM を用いたリン脂質ポリマーブラシ表面の解析、第 58 回高分子学会年次会、神戸、2009 年 5 月。
29. 中西智亮、井上祐貴、松野亮介、高井まどか、石原一彦、タンパク質吸着挙動における精密制御ポリマーブラシ表面の効果、第 19 回 Materials Research Society of Japan (MRS-J)、横浜、2009 年 12 月 9 日。
30. Y. Inoue, K. Ishihara, Adsorption Strength of Protein on Biocompatible Phosphorylcholine-based Polymer Brush Surface, The 1st FAPS Polymer Congress, Nagoya, October 21th, 2009.
31. T.Kitagawa, Y. Inoue, Takai, K. Ishihara, Cell Adhesion Behavior on Various Polymer Brush Surfaces using Quartz Crystal Microbalance with Dissipation, JST-CREST International Symposium on Nanobio-interfaces Related to Molecular Mobility, Tokyo, November 9th, 2009.
32. T.Nakanishi, Y. Inoue, R. Matsuno, M. Takai, K. Ishihara, Effect of Well Defined Polymer Brush Surface on Protein Adsorption Behavior, JST-CREST International Symposium on Nanobio-interfaces Related to Molecular Mobility, Tokyo, November 9th, 2009.
33. A.Saito, T. Konno, H.Ikake, Kimio Kurita, K. Ishihara, Functional control of cells on phospholipid polymer surface with phenylboronic acid moiety, JST-CREST International Symposium on Nanobio-interfaces Related to Molecular Mobility, Tokyo, November 9th, 2009.
34. S.Isoe, Y. Inoue, R. Matsuno, M. Takai, K. Ishihara, Elucidation of the Factors on Protein Adsorption of Polymer Brushes, JST-CREST International Symposium on Nanobio-interfaces Related to Molecular Mobility, Tokyo, November 9th, 2009.
35. Y. Inoue, T.Tsukahara, K. Ishihara, Protein Adsorption Behavior and Relaxation Time of Water at Zwitterionic Polymer Brush Surfaces, JST-CREST International Symposium on Nanobio-interfaces Related to Molecular Mobility, Tokyo, November 9th, 2009.
36. T. Konno, K. Ishihara, Cytocompatible Phospholipid Polymer for Multi-dimensional Cell Engineering, JST-CREST International Symposium on Nanobio-interfaces Related to Molecular Mobility, Tokyo, November 9th, 2009.
37. Kwangwoo Nam, Tsuyoshi Kimura, Seiichi Funamoto, Akio Kishida, Engineering Collagen Matrix to Regenerate Similar Physical and Biological Property of Native ECM, TERMIS 2nd World Congress, Korea, August 31st.
38. K. Yamamoto, T. Kimura, K. Nam, Y. Ito, S. Funamoto, A. Kato, S. Shimizu, K. Kurita, T. Higami, T. Masuzawa, A. Kishida, Study on synthetic polymer-native tissue adhesion using nano-vibration technique, JST-CREST International Symposium on Nanobio-Interfaces Related to Molecular Mobility, Tokyo, Nov. 9-10th, 2009.

39. K. Kasahara, K. Yamamoto, K. Nam, T. Kimura, Y. Ito, S. Funamoto, S. Shimizu, A. Kishida, Investigation of adhesivity between biomedical polymer and collagen. JST-CREST International Symposium on Nanobio-Interfaces Related to Molecular Mobility, Tokyo, Nov. 9-10th, 2009.
40. Sachiro Kakinoki, Tetsuji Yamaoka, Biosynthesis of Thermoresponsive Artificial ECM Composed of Elastin-like Repetitive Sequence (VPGIG)_n and the Laminin-derived Sequence, 8th International Symposium of Frontiers in Biomedical Polymers, Shizuoka, May 20-23rd, 2009.
41. Tomo Ehashi, Tetsuji Yamaoka, Analysis of Host Response against Different Surface Materials for Tissue Regeneration, International Symposium "Immune Regulation: Present and Future", Osaka, May 25th, 2009.
42. 柿木佐知朗、平工香織、山岡哲二、遺伝子工学的手法を用いた神経再生性マトリックスの作製、日本バイオマテリアル学会 第4回 関西若手研究発表会、大阪、2009 年 8 月 7 日。
43. Tetsuji Yamaoka, Azizi Miskon, Hiroshi Uyama, Myocardial differentiation of rat mesenchymal stem cells on various ECM proteins, TERMIS-WC 2009, Korea, Sep. 2nd, 2009.
44. Sachiro Kakinoki, Sho Uchida, Tomo Ehashi, Akira Murakami, Tetsuji Yamaoka, Peripheral nerve regeneration using PLA nanofiber conduit modified with neurite outgrowth promoting peptide-oligo (lactic acid) conjugates in the rat, 第 46 回ペプチド討論会、福岡、2009 年 11 月 4 日。
45. Sachiro Kakinoki, Tetsuji Yamaoka, Bioactive interface composed of ECM-like peptides on PLA scaffolds for nerve regeneration, JST-CREST International Symposium on Nanobio-Interfaces Related to Molecular Mobility, Tokyo, Nov. 9-10th, 2009.
46. Tomo Ehashi, Tetsuji Yamaoka, Global Analysis of Host Body Reaction against Different Biomaterials, JST-CREST International Symposium on Nanobio-Interfaces Related to Molecular Mobility, Tokyo, Nov. 9-10th, 2009.
47. 柿木佐知朗、山岡哲二、神経突起伸長活性ペプチドによるポリ乳酸表面の機能化、第 31 回日本バイオマテリアル学会大会、京都、2009 年 11 月 16 日。
48. 江橋 具、竹村太郎、箕輪貴司、花方信孝、小林尚俊、山岡哲二、スキャフォールド材料に対する生体応答の遺伝子網羅的解析、第 31 回日本バイオマテリアル学会大会、京都、2009 年 11 月 16 日。
49. Sachiro Kakinoki, Tetsuji Yamaoka, Design of bioactive interface on PLA scaffold by ECM-like peptides adsorption, 第 19 回日本 MRS 学術シンポジウム、横浜、2009 年 12 月 8 日。
50. ヤン・デヒョク、上遠野亮、由井伸彦、自己組織化単分子膜で修飾されたポリロタキサン固定化基板の表面特性、第 59 回高分子学会年次大会、横浜、2010 年 5 月 28 日。
51. 小林裕一郎、上遠野亮、山口政之、由井伸彦、加熱によって誘起されるダンベル型 PEG と β -CD ダイマー/テトラマー間の超分子クロスリンク形成、第 27 回シクロデキストリンシンポジウム、金沢、2010 年 9 月 6 日。
52. 高橋明裕、山田 鋼、上遠野亮、由井伸彦、 γ -CD と PEG からなる水溶性ルーズフィットポリロタキサンのゲスト分子包接能、第 27 回シクロデキストリンシンポジウム、金沢、2010 年 9 月 6 日。
53. H. Hyun、上遠野亮、三浦佳子、由井伸彦、マンノース導入ポリロタキサンと Con-A 固定化表面との間の多価相互作用における速度論的解析、第 27 回シクロデキストリンシンポジウム、金沢、2010 年 9 月 6 日。
54. 井上祐貴、塚原剛彦、石原一彦、リン脂質ポリマーブラシ表面における水和状態がタンパク質吸着力に与える影響、第 59 回高分子学会年次大会、横浜、2010 年 5 月 26-28 日。
55. 北川ともみ、井上祐貴、高井まどか、石原一彦、構造明確なポリマー表面への細胞初期接着挙動の QCM-D による連続解析、第 59 回高分子学会年次大会、横浜、2010 年 5 月 26-28 日。

56. 井上和臣、井上祐貴、塚原剛彦、石原一彦、リン脂質ポリマーブラシ表面の水和状態の定量解析、第 59 回高分子年次大会、横浜、2010 年 5 月 26-28 日。
57. 北川ともみ、井上祐貴、高井まどか、石原一彦、細胞初期接着挙動に基づくバイオメディカルポリマーブラシ表面の創製、第 59 回高分子討論会、札幌、2010 年 9 月 16 日。
58. 中西智亮、井上祐貴、松野亮介、高井まどか、石原一彦、タンパク質吸着力に対する精密ポリマーブラシ表面構造の効果、第 32 回日本バイオマテリアル学会大会、広島、2010 年 11 月 29 日。
59. 中西智亮、井上祐貴、松野亮介、高井まどか、石原一彦、Essential mechanism of protein adsorption resistance on hydrophilic polymer brush surface、第 20 回 Materials Research Society of Japan (MRS-J)、横浜、2010 年 12 月 21 日。
60. 柿木佐知朗、山岡哲二、人工タンパク質によるポリ乳酸系スキャホルドの機能化と神経再生への応用、第 42 回日本結合組織学会・第 57 回マトリックス研究会合同学術集会、秋田、2010 年 8 月 19 日。
61. 山岡哲二、柿木佐知朗、鈴木彩香、木村良晴、YANG Dae Hyeok、井上祐貴、石原一彦、由井伸彦、動的特性を導入した親水性表面との接触による血小板活性化挙動の評価、第 10 回 日本再生医療学会総会、東京、2011 年 3 月 1 日。
62. 柿木佐知朗、山岡哲二、両親媒性オリゴ乳酸-神経再生性ペプチド複合体によるポリ乳酸ナノファイバーの機能化と神経誘導管への応用、日本化学会第 91 春季年会、神奈川、2011 年 3 月 26 日。
63. 段孝彰、山下敦、中沖隆彦、山岡哲二、P19CL6 細胞の心筋分化誘導に与える細胞外マトリックスタンパク質の影響、日本化学会第 91 春季年会、神奈川、2011 年 3 月 26 日。
64. 嶋津友紀子、南 広祐、木村 剛、岸田晶夫、経皮、経皮デバイスを目的とした生体組織 - 人工材料の複合化技術の開発、第10回日本再生医療学会総会、2011年3月2日。
65. 橋本良秀、船本誠一、根岸淳、佐々木秀次、服部晋也、木村剛、藤里俊哉、小林尚俊、岸田晶夫、脱細胞化角膜実質を用いた角膜再生の検討、第32回日本バイオマテリアル学会大会、広島、2010年11月29日。
66. 根岸 淳、船本誠一、南 広祐、木村 剛、岸田晶夫、藤里俊哉、樋上哲哉、脱細胞化小口径血管の特性評価と in vivo 評価、第 48 回日本人工臓器学会、2010 年 11 月 19 日。
67. 根岸 淳、船本誠一、南 広祐、木村 剛、岸田晶夫、藤里俊哉、樋上哲哉、小口径脱細胞化血管の開発と組織学的構造が及ぼす影響、第 39 回医用高分子シンポジウム、東京、2010 年 7 月 29-30 日。
68. 泉 太二、南 広祐、木村 剛、岸田晶夫、ナノ無機粒子含有 PVA 粒子を用いたオリゴ核酸の細胞内送達、第 59 回高分子学会年次大会、横浜、2010 年 5 月 26-28 日。
69. 笠原康佑、南 広祐、木村 剛、清水 繁、岸田晶夫、エネルギー付与によるコラーゲンと高分子の接着性に関する研究、第59回高分子年次大会、横浜、2010年5月26-28日。
70. Hoon Hyun, Nobuhiko Yui, Kinetic analysis for multivalent interaction between mannose-conjugated polyrotaxanes and Con A-immobilized surface through SPR study, International Conference on Biomaterials Science (ICBS 2011), Tsukuba, March 17th, 2011.
71. T.Nakanishi, Y. Inoue, R. Matsuno, M. Takai, K. Ishihara, Significant Parameters of Polymer Brush Surface Related with Protein Adsorption, Society for Biomaterials Annal Meeting, Seatle, USA, April 22-24th, 2010.
72. K. Ishihara, T.Nakanishi, M. Takai and Y. Inoue, Nanoforce Measurement During Protein Adsorption to Well-controlled Polymer Brush Surfaces, Third International NanoBio Conference 2010, Zurich, Switzerland, August 24-27th, 2010.
73. T.Kitagawa, K. Ishihara, Monitoring of Initial Cell Adhesion Process on Nanometer-scaled and Organized Surfaces, Zurich, Switzerland, Nanobio-Zurich, August 24-27th, 2010.
74. Sachiro Kakinoki, Tetsuji Yamaoka, Construction of elastin-like peptide expression vector using Bbs I restriction enzyme for neural regeneration, 5th International

- peptide symposium, Kyoto, Dec. 4th, 2010.
75. Tetsuji Yamaoka, Sho Uchida, Sachio Kakinoki, Atsushi Mahara, Cell adhesion and tissue regeneration on poly(lactic acid) -based scaffolds modified with oligo(lactic acid) -oligo peptide amphiphilic conjugates, 5th International peptide symposium, Kyoto, Dec. 4th, 2010.
 76. Yuuki Sakai, Kangwoo Nam, Tsuyoshi Kimura, Akio Kishida, "Creating a Fibrillized Collagen Matrix Possessing Gradient Density", TERMIS-NA 2010, Orlando, USA, Dec. 5-9th, 2010.
 77. Naoko Nakamura, Seiichi Funamoto, Yoshihide Hashimoto, Kangwoo Nam, Tsuyoshi Kimura, Toshiya Fujisato, Hiroo Iwata, Akio Kishida, Evaluation of Decellularized Bone using High-Hydrostatic Pressure, TERMIS-NA 2010, Orlando, USA, Dec. 5-9th, 2010.
 78. Tsuyoshi Kimura, Hokuto Konno, Asami Sano, Kangwoo Nam, Toshiya Fujisato, Akio Kishida Transcription analysis of high-pressure-compacted plasmid DNA injected into mammalian cell The 37th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry, Yokohama, Japan, Nov. 6-8th, 2010.
 79. Asami Sano, Tsuyoshi Kimura, Kangwoo Nam, Asako Yamayoshi, Akira Murakami, Yuuki Sasaki, Kazunari Akiyoshi, Akio Kishida Characterization of high-pressurized lipoplexes for oligonucleotides delivery The 37th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry, Yokohama, Japan, Nov. 6-8th, 2010.
 80. Tsuyoshi Kimura, Hokuto Konno, Asami Sano, Kangwoo Nam, Akio Kishida, Expression controlling of transgene using the high pressure-compacted plasmid DNA, 37th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Portland, USA, Jun. 7-9th, 2010.
 81. Asami Sano, Kangwoo Nam, Tsuyoshi Kimura, Akio Kishida, Improvement of oligonucleotides delivery using oligonucleotide/cationic liposome complex treated with high hydrostatic pressurization, 37th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Portland, USA, Jun. 7-9, 2010.
 82. Kangwoo Nam, Yuuki Sakai, Tsuyohi Kimura, Akio Kishida, Collagen Matrix Possessing Similar Structure of that of Native Extracellular Matrix, Society for Biomaterials, Seattle, USA, Apr. 21-28th, 2010.
 83. 坂井けい子、徐 知勲、柿木佐知朗、山岡哲二、井上祐貴、石原一彦、由井伸彦、動的材表面に吸着した血漿タンパク質の構造変化、第 33 回日本バイオマテリアル学会大会、京都、2011 年 11 月 22 日。
 84. 井上祐貴、中西智亮、石原一彦、タンパク質吸着過程のナノ解析による生体親和型ポリマー表面の設計、第 60 回高分子年次大会、大阪、2011 年 5 月 25 日。
 85. 井上和臣、井上祐貴、石原一彦、タンパク質吸着に与えるポリマーブラシ表面の水和状態の効果、第 60 回高分子年次大会、大阪、2011 年 5 月 25 日。
 86. 坂田翔、井上祐貴、石原一彦、生体親和性ポリマーブラシ表面でのタンパク質との相互作用力のナノ解析、第 60 回高分子学会年次大会、大阪、2011 年 5 月 25 日。
 87. 柿木佐知朗・鈴木彩香・井上祐貴・Ye Lin・石原一彦・由井伸彦・木村良晴・山岡哲二、動的特性の異なる高分子鎖が固定された表面に対する血小板反応、第 60 回高分子年次大会、大阪、2011 年 5 月 25 日
 88. 高崎健輔、柿木佐知朗、平野義明、山岡哲二、ステント表面への血管内皮細胞接着性ペプチドの固定化と機能性評価、第 40 回医用高分子シンポジウム、大阪、2011 年 7 月 25 日
 89. 段孝彰、山下敦、中沖隆彦、山岡哲二、P19CL6 細胞の自己拍動心筋への分化に与える培養基材特性の影響、第 40 回医用高分子シンポジウム、大阪、2011 年 7 月 25 日
 90. 山岡哲二、三橋直人、佐久間貴大、森反俊幸、藤里俊哉、馬原淳、ペプチドプローブとのナノ複合化修飾による脱細胞小口径血管の早期内膜形成、第 60 回高分子討論会、岡山、2011 年 9 月 29 日
 91. 高崎健輔、柿木佐知朗、平野義明、山岡哲二、ステント基材表面へのフィブロネクチン由来

REDV ペプチドの固定化と機能評価、第 33 回日本バイオマテリアル学会大会、京都、2011 年 11 月 22 日

92. 笠原康佑、南広祐、木村剛、青代敏行、増澤徹、清水繁、岸田晶夫、微小振動を用いた小型組織融着装置の開発、第 50 回日本生体医工学会大会、東京、2011 年 4 月 30 日
93. 松嶋理恵、嶋津友紀子、南広祐、木村剛、藤里俊哉、岸田晶夫、生体組織/高分子複合化による経皮デバイスの作製、第 60 回高分子討論会、2011 年 9 月 29 日
94. Ji-Hun Seo, and Nobuhiko Yui, Synthesis of novel-type of polyrotaxane block copolymers for development of mobile bio-interface, The 3rd Asian Biomaterials Congress, Busan Korea, Sept. 16th, 2011.
95. Y. Inoue, Tomoaki Nakanishi, and K. Ishihara, Elucidation of protein adsorption behavior based on molecular dynamics around polymer brush surface, Society For Biomaterials 2011 Annual meeting & exposition, Orland, Florida, USA, Apr. 13th-16th, 2011.
96. Takaharu Tateishi, Masayuki Kyomoto, Tetsuji Yamaoka, and K. Ishihara, Biocompatible Surface Generation on Poly(ether ether ketone) by Self-initiated Photoinduced Graft Polymerization, Surface, Society For Biomaterials 2011 Annual Meeting and Exposition, Orland USA, Apr. 13th, 2011.
97. Kazuomi Inoue, Y. Inoue, and K. Ishihara, Importance of Dynamics of Water Molecules on Protein Adsorption at Polymer Brush Surfaces, The 3rd Asian Biomaterials Congress, Busan Korea, Sept. 15th, 2011.
98. Y. Inoue, K. Inoue, and K. Ishihara, Direct evaluation of interaction force between proteins and polymer brush surfaces with well-characterized hydration state, 5th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2012), Nagoya, Japan, March 16th 2011.
99. K. Inoue, Y. Inoue, and K. Ishihara, Dynamics of Water Molecules Relate to Protein Adsorption at Polymer Brush Surfaces, The 21st MRS-Japan Academic symposium, Yokohama, Dec. 12th, 2011.
100. Sachiro Kakinoki, and Tetsuji Yamaoka, Thermo-responsive artificial extracellular matrix protein for nerve regeneration, Society For Biomaterials 2011, Orlando USA, Apr. 14-15th, 2011.
101. Sachiro Kakinoki, Lin Ye, Y. Inoue, K. Ishihara, Nobuhiko Yui, and Tetsuji Yamaoka, Platelet response to PEG-modified surface with different molecular architecture, Society For Biomaterials 2011, Orlando USA, Apr. 14-15th, 2011.
102. Takaharu Tateishi, Masayuki Kyomoto, Tetsuji Yamaoka, and K. Ishihara, Biocompatible surface generation on poly(ether ether ketone) by self-initiated photoinduced graft polymerization, Society For Biomaterials 2011, Orlando USA, Apr. 14-15th, 2011.
103. Sachiro Kakinoki, Kensuke Takasaki, Yoshiaki Hirano, and Tetsuji Yamaoka, REDV peptide-immobilized surface for enhanced endothelialization, 3th Asia Biomaterial Congress, Busan KOREA, Sept. 17th, 2011.
104. Takuya Nakagoshi, Sachiro Kakinoki, Yuichi Ohya, and Tetsuji Yamaoka, Protein adsorption and cell adhesion onto PEG-immobilized surfaces with graft and loop structures, Softinterface Mini-symposium on Biomaterials Science 2012, March 19th, 2012.
105. Kwangoo Nam, Rie Matsushima, Yukiko Shimatsu, Tsuyoshi Kimura, Toshiya Fujisato, and Akio Kishida, Development of percutaneous device based on nature tissue-polymer complex, The 3rd Asian Biomaterials Congress, Busan, Korea, Sep. 15th, 2011
106. Ji-Hun Seo, Sachiro Kakinoki, Tetsuji Yamaoka, Nobuhiko Yui, Designing “clickable” supramolecular block copolymer for creating dynamic bio-interfaces”, International Conference of Young Researchers on Advanced Materials, Singapore, Jul. 1st -6th, 2012.

107. 徐知勲、坂井けいこ、由井伸彦、PDMSエラストマーの架橋剤密度変化によるフィブロネクチン吸着特性及び細胞接着性の評価、第 61 回高分子討論会、名古屋、2012 年 9 月 20 日
108. 徐知勲、柿木佐知朗、山岡哲二、石原一彦、由井伸彦、ポリロタキサン分子の運動性が細胞接着性に及ぼす影響、第 34 回日本バイオマテリアル学会、仙台、11 月 26 日
109. 小野寺雄哉、井上祐貴、石原一彦、MPC ポリマーブラシ末端に固定化したオリゴペプチドの運動が細胞に与える影響、第 61 回高分子学会年次大会、横浜、2012 年 5 月 29-31 日
110. Yihua Liu, Sho Sakata, Y. Inoue, K. Ishihara, Functions of Well-structured Graft-type MPC Polymers for Modifying Polyurethane Vascular Prosthesis, 第 61 回高分子年次大会、横浜、2012 年 5 月 29 日-31 日
111. Weixin Chen, Yuuki Inoue, Kazuhiko Ishihara, Protein adsorption behavior on well-defined polymer surface analyzed by nano-force curve measurements, 第 61 回高分子年次大会、横浜、2012 年 5 月 29 日-31 日
112. 坂田翔、井上祐貴、石原一彦、ポリマーブラシ表面へのタンパク質吸着過程を支配する相互作用力の解析、第 61 回高分子討論会、名古屋、2012 年 9 月 19-21 日
113. Y. Inoue, K. Ishihara, Nano-force analysis for protein adsorption on biocompatible phospholipid polymer brush surface, International Conference of Young Researchers on Advanced Materials, Singapore, Jul. 1st -6th, 2012.
114. 井上祐貴、石原一彦、ナノ構造制御された生体親和性ポリマーブラシ表面近傍の水和特性、第 34 回日本バイオマテリアル学会、仙台、2012 年 11 月 26 日
115. 小野寺雄哉、井上祐貴、石原一彦、ポリマーブラシ構造末端における固定化オリゴペプチドの運動性制御が与える細胞応答への影響、第 34 回日本バイオマテリアル学会、仙台、2012 年 11 月 26 日
116. Yihua Liu, Sho Sakata, Yuuki Inoue, Kazuhiko Ishihara, Graft-type MPC Polymer Reduce Protein Adsorption for Fabricating Polyurethane Vascular Prosthesis, 第 34 回日本バイオマテリアル学会、仙台、2012 年 11 月 26 日
117. Takuya Nakagoshi, Sachiro Kakinoki, Yuichi Ohya, Tetsuji Yamaoka, Protein adsorption and cell adhesion onto PEG-immobilized surfaces with graft and loop structures, SIMS 2012, Tsukuba, March 19th, 2012
118. Sachiro Kakinoki, Ji-Hun Seo, Atsushi Yamashita, Kazuhiko Ishihara, Nobuhiko Yui, Tetsuji Yamaoka, 9th World Biomaterials Congress, Chengdu, China, June 4-5th, 2012
119. Takuya Nakagoshi, Sachiro Kakinoki, Yuichi Ohya, Tetsuji Yamaoka, Biological responses to hydrophilic polymer-grafted interfaces with different architecture, 9th World Biomaterials Congress, Chengdu, China, June 4-5th, 2012
120. 中越琢也、柿木佐知朗、大矢裕一、山岡哲二、グラフト型およびループ型 PEG 固定化界面上での細胞挙動、第 22 回バイオ・高分子シンポジウム、東京、2012 年 6 月 25-26 日
121. 染川将太、馬原 淳、増谷一成、木村良晴、山岡哲二、Synthesis and therapeutic efficiency of biodegradable copolymers for left ventricular remodeling after myocardial infarctions, ICYRAM 2012, Singapore, July 3rd, 2012
122. 中越琢也、柿木佐知朗、大矢裕一、山岡哲二、構造の異なる PEG 鎖固定化界面に対する細胞および血小板の接着挙動、日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012、仙台、2012 年 11 月 26-27 日
123. 柿木佐知朗、中山みどり、森反俊幸、山岡哲二、神経疾患治療用担体を志向したエラスチン様人工タンパク質の機能評価、日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012、仙台、2012 年 11 月 26-27 日
124. 染川将太、馬原淳、増谷一成、木村良晴、山岡哲二、Therapeutic efficacy of injectable PLA-PEG multiblock copolymer hydrogel for myocardial infarction, Kyoto international symposium on biodegradable and biobased polymers、京都、2012 年 12 月 9-10 日
125. Rie Matsushima, Yukiko Shimatsu, Kwangwoo Nam, Tsuyoshi Kimura, Toshiya

- Fujisato, Akio Kishida, Preparation of biological tissue-polymer complex for percutaneous device, TERMIS World Congress, Vienna, Sep 5-8th, 2012
126. Tsuyoshi Kimura, XiaoNan Wen, Kwangwoo Nam, Sarah Hielshorn, Akio Kishida, Gene transfection using PLL-PRP conjugates binding to protein based physical hydrogels, TERMIS World Congress, Vienna, Sep 5-8th, 2012
127. 南広祐、徐知勲、木村剛、由井伸彦、岸田晶夫、分子運動性を有する表面でのコラーゲン吸着と線維化挙動の検討、第 61 回高分子討論会、愛知、2012 年 9 月 19-21 日
128. Yuuki Inoue, and Kazuhiko Ishihara, Role of water on protein adsorption at polymer brush surface, New Innovations in Polymers and Materials, Hawaii, December 16, 2012.
129. Sho Sakata, Yuuki Inoue, and Kazuhiko Ishihara, Nanoscopic evaluation of protein adsorption force generated on polymer brush surface, New Innovations in Polymers and Materials, Hawaii, December 16, 2012.
130. Yuuki Inoue, and Kazuhiko Ishihara, Dynamic Surface Properties Dominating Protein Adsorption Behavior at Biocompatible Polymer Brush Surface, 2nd International Congress of Biomaterials Science 2013, Tsukuba, March 21, 2013.
131. 中山みどり、柿木佐知朗、森反俊幸、山岡哲二、ラミニン/エラスチン模倣人工細胞外マトリクスとポリ乳酸を複合化したナノファイバーの神経誘導管への応用、第 12 回日本再生医療学会総会、横浜、2012 年 3 月 21-23 日
132. 根岸 淳、舩本誠一、橋本良秀、南広祐、木村剛、樋上哲哉、岸田晶夫、脱細胞化動脈の構造と特性評価、第 50 回日本人工臓器学会大会、11 月 22 日—24 日
133. 根岸淳、舩本誠一、橋本良秀、木村剛、南広祐、樋上哲哉、岸田晶夫、脱細胞化血管の構造と特性評価、日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012、11 月 26 日～27 日
134. 呉平麗、田所弘子、木村剛、南広祐、岸田晶夫、Protein permeability of decellularized aorta by various methods、第 12 回 日本再生医療学会総会、2013 年 3 月 21 日—23 日

(4)知財出願

①国内出願 (4 件)

②海外出願 (0 件)

(5)受賞・報道等

① 受賞

1. Nobuhiko Yui, FBSE Award, International Union of Societies for Biomaterials Science & Engineering, May 28th, 2008, Amsterdam, The Netherlands.
2. Akio Kishida, FBSE Award, International Union of Societies for Biomaterials Science & Engineering, May 28th, 2008, Amsterdam, The Netherlands.
3. Kazuhiko Ishihara, Clemson Award, Society for Biomaterials, San Antonio, April 23rd, 2009.
4. Akihiro Takahashi, Excellent Poster Award, JST-CREST International Symposium on Nanobio-Interfaces Related to Molecular Mobility, Tokyo, Nov. 10th, 2009.
5. Yuuki Inoue, Excellent Poster Award, JST-CREST International Symposium on Nanobio-Interfaces Related to Molecular Mobility, Tokyo, Nov. 10th, 2009.
6. 山岡哲二、日本バイオマテリアル学会賞、2010 年 11 月 28 日
7. 石原一彦、未来を拓く先端技術大賞 経済産業大臣賞、2011 年 7 月 25 日
8. 石原一彦、日本人工臓器学会 技術賞、2011 年 11 月 25 日
9. Yuuki Inoue, The Best Poster Award, 5th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2012), Nagoya, March 16th, 2012.
10. 山岡哲二、繊維学会賞、2011 年 6 月 8 日

11. 山岡哲二、IAAM Medal-2011、2011 年 12 月 20 日
12. Ji-Hun Seo, IUMRS-ICYRAM 2012 Poster Award, Singapore, July 5th, 2012.
13. Yuuki Inoue, Young Scientist Award, 9th World Biomaterials Congress, Chengdu, China, June 1st, 2012.
14. Tetsuji Yamaoka, FBSE Award, International Union of Societies for Biomaterials Science & Engineering, Chengdu, China, June 1st, 2012.
15. Ji-Hun Seo, Seoul, Japan-Korea Young Scientist Award, Annual Meeting of Korean Society for Biomaterials, Seoul, Korea, Nov. 15th, 2012.
16. Sachiro Kakinoki, Japan-Korea Young Scientist Award, Annual Meeting of Korean Society for Biomaterials, Seoul, Korea, Nov. 15th, 2012.
17. 柿木佐知朗、日本再生医療学会 2013 年度 YIA 優秀賞、2012 年 3 月 22 日
18. Xiaojie Lin, Chinese Government Award for Outstanding Self-financed Students Abroad, Chinese Government, January 24, 2013.

② マスコミ(新聞・TV等)報道

1. 「移植導く「細胞決死圏」=新造影剤、MRI で画像化—国立循環器病研究センター」、
 - ・時事ドットコム、2011 年 2 月 26 日配信、
 - ・Yahoo ニュース、2011 年 2 月 26 日 14:32 配信
 - ・Goo ニュース、2011 年 2 月 26 日 15:03 配信
 - ・Biglobe ニュース、2011 年 2 月 26 日 6:11 配信
2. 科学技術振興機構報(第 808 号)、素材の摩耗を防ぎ、長寿命化が期待される人工股関節の開発に成功、2011 年 6 月 23 日
3. 日経プレスリリース、東大など、生体機能を模倣した新しい人工股関節を実用化、2011 年 6 月 23 日
4. 京都新聞、摩耗しにくい人工関節部品、2011 年 6 月 23 日
5. 化学工業日報、人工股関節を長寿命化、2011 年 6 月 23 日
6. JST News、人工股関節の長寿命化に挑む、2011 年 10 月 7 日
7. 「ダチョウ動脈から細くて長い人工血管」
 - 朝日新聞朝刊、2012 年 11 月 22 日
 - 読売新聞朝刊、2012 年 11 月 22 日
 - 産経新聞朝刊、2012 年 11 月 22 日
 - 西日本新聞朝刊一面、2012 年 11 月 22 日
 - 神戸新聞朝刊、2012 年 11 月 22 日
 - 日経産業新聞朝刊、2012 年 11 月 24

(6)成果展開事例

① 実用化に向けての展開

界面における分子運動性は、界面を構成する固体間の潤滑特性という観点からも極めて重要な知見を与えた。Poly(MPC)をグラフトした表面が水と接触することで摩擦係数が極めて小さくなることを発見した。これは、現在利用されている医療デバイス界面における摺動特性を劇的に改善し、「長寿命型人工股関節」の開発に結実している。

§ 6 研究期間中の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
平成 21 年 11 月 9－ 10 日	JST-CREST International Symposium on Nanobio-Interfaces Related to Molecular Mobility (公開)	東京大学・武田ホール	118 名	国内外での関連研究者による最新成果報告と討論
平成 24 年 6 月 2 日	The 9 th World Biomaterials Congress Symposium (公開)	Century City International Convention Center(中国・ 成都)	約 200 名	国内外での関連研究者による最新成果報告と討論
平成 24 年 7 月 4 日	JST-CREST/NUS Joint seminar (公開)	国立シンガポール大学	約 30 名	国立シンガポール大学での関連研究者による最新成果報告と討論

§ 7 結び

壮大な目標を標榜したことも一因ですが、期間前半では研究進展が芳しくなく達成度が低かったと反省しております。期間後半は、研究体制を入れ替えるとともに、基盤材料の設計を刷新し、4グループ間連携を緊密にして臨んだ効果が如何なく発揮され、重要な知見を数多く蓄積するとともに大きな研究進展を見ることができ、結果的にかなりの目標を達成できたものと実感しております。領域の中でインパクトファクター上位の雑誌への掲載数という視点から見ますと目立たない研究成果かも知れませんが、本研究によって世界で初めて明らかになったバイオ界面における水和分子運動性の重要性に関する数々の知見は、バイオマテリアル科学分野での戦略的創造研究としては突出しているものであると自負しています。とりわけ、水中での表面分子運動性の増大とともに、吸着タンパク質のコンフォメーション変化の抑制および接着斑形成を伴わない細胞のソフトな接着を実現できたことは、バイオマテリアル表面の動的特性が生体に類似した細胞環境を構築する上で重要であることを明らかにした点で学術的意義の高い成果であると考えております。また、その一部は高水和潤滑の観点から人工股関節の開発研究を支援する成果となり、臨床実用化に成功しております。人工材料と生体とのあいだで生起する種々の反応の全容が未解明なままナ



平成 21 年 11 月開催の JST-CREST International Symposium にて

ノ医療への期待ばかりが膨らんでいる昨今ですが、表面の分子運動性という視点にたって生体応答に最新解析手法を駆使して挑戦して成果を得たことは、今後のバイオマテリアル科学分野での研究に重要な指針を与えることができるものと考えています。

バイオマテリアル表面を設計する際には、表面科学的視点から濡れ性(表面自由エネルギー)、粗さ、荷電、水との相互作用などが 40 年間に亘って議論されてきましたが、生体のダイナミズムを考慮したパラメーターに着目した研究や議論は永らくありませんでした。理由の一つには表面の動的特性を定量的に把握する方法論が欠如していたこともありましたが、それらを積極的に制御可能な材料の設計法がなかったことにもよって考えていました。本研究によって、材料表面の水中での分子運動性を定量的に把握しつつ、それらを系統的に制御した材料表面を用いて、生体応答をタンパク質および細胞レベルで最新鋭の細胞分子生物学的な方法論を駆使して明らかにできたことは、装置や方法論が充実している今日だかこそ可能であったとも言えます。ともすると短期的



平成 24 年 5 月開催の The 9th World Biomaterials Congress
でのシンポジウムにて

かつ即効的な研究成果のみが社会的には評価されやすい風潮の中で、6 か年度に亘る研究を通じてバイオマテリアル科学における悠久の真理を見いだそうとする取り組みは、世界的にも見ることができません。こうした知見をもとにして今後は、更に動的表面におけるタンパク質および細胞の挙動を解析することによって科学の深淵に臨んでいくとともに、製品開発へのフィードバックによって実学としての意義を確立していくことが不可欠であると認識しています。そのためにも、計画時より構想してきたバイオマテリアル科学に関する教科書の作成を終了後ただちに推進していく予定です。これについては現在、丸善出版(株)と執筆項目・内容に関する企画を立案中であり、3 分冊から構成されるバイオマテリアル科学に関する成書として平成 25 年末の出版を目指しております。

研究代表者としてのプロジェクト運営については、チーム全体として協力的なグループやグループ代表者に恵まれて、特に研究期間後半において機動的な研究展開をはかれた点が良かったと実感しています。その一方で、研究期間前半において大幅な研究遅延をきたしたことは、全体の研究基盤となる材料合成が由井グループで進まなかったためであり、その原因は由井がグループ内参加メンバーに本研究の目的、研究上の思想・理念を徹底浸透させることができなかったことによると深く反省しております。

分子運動性評価のための QCM-D の購入をはじめとして、研究の進捗にあわせて追加予算の配賦を効果的に受けたことは、本研究を成功裏に終えることができた最大の理由の一つと考えています。実際に開始してみると計画予算上は困難なことも多く、毎年度実施されてき



平成 24 年 7 月開催の JST-CREST/NUS joint seminar にて

た追加予算配賦によって積極的な研究推進に繋がったと感謝しています。東日本大震災の折には社会的にも「想定外」という用語が多用されましたが、隙間や予備のない効率的組織が想定外の事態への対応に脆弱であることを露呈した一例であるように感じました。多様化した人間関係や問題点を抱えた若手研究者を撫育しながら研究上の問題を解決して永続的に発展進化していくためには、一見すると非効率的な真社会性生物の集団に見られるような多様性を確保した組織社会による合理的なバックアップ機能が不可欠であり、将来的にはそうした視点にたった研究環境整備・人材育成の重要性が増してくるようになっていくように感じています。

他分野との共同研究については、表面分子運動性の定量的解析を意識して積極的に検討を重ねてきました。上述した高原 ERATO や叶 PREST との実際の研究展開の他にも、当方から働きかけて表面解析について議論させて頂いた多くの研究者の方々には感謝しています。叶 PREST との連携を開始できた事はJST内での合同ワークショップ開催のお蔭ですが、もっと早い段階に開始できていれば更に効果的であったと思います。

6か年度に亘る本研究に対して多大なご指導ならびにご支援を賜りました領域代表の新海先生、領域アドバイザーの先生方、とりわけ松田先生、JSTの岡崎様ならびに上田様、そしてチーム内の共同研究者の方々に、改めて厚く御礼申し上げます。研究展開していく上で、グループ代表者の先生方(石原、岸田、山岡)には由井の掲げた目標に対して絶えず真剣に取り組んで頂き、多くの指摘や提案を頂くことで研究を多角的に俯瞰しつつ推進できたと実感しています。気質や得意分野の異なる4名のグループ代表者が一堂に会して議論することができたのは、由井にとって無形の財産であると誇りに思っています。チーム内の各グループメンバーと定期的に打ち合わせしてきた日常が研究終了とともに非日常となることは大きな損失に感じますので、いろんな形で本チームでの研究活動を継続できればと祈念しています。また本研究での連携経験を分かち合った4名の若手研究者(徐、井上、柿木、南)が形成する人的ネットワークが次世代バイオマテリアル研究を牽引する上で役立つものと強く祈念しております。



平成 24 年 10 月 9 日のチーム内ミーティングにて

これまで 30 年以上に亘って先達が道標をたててきたバイオマテリアル科学分野で未解決な諸問題にあえて無謀とも思えるような目標を掲げて挑んできましたが、生体を相手にする仕事の困難さの中で本研究によって本質の一端を明らかにすることができたことを大変光栄に思うとともに、遺された未解決の諸問題の存在を真摯に受け止めております。本研究が採択された時には 49 歳であった由井も、終了する平成 25 年 3 月には 55 歳となっています。バイオマテリアル研究に「己レガ任ト為ス、死シテ後已ム」という信念を抱いておりますので、この研究を残りの人生を賭して継続したいと考えています。今後ともご支援賜りますよう、どうぞ宜しくお願い申し上げます。