

# 研究報告2021 目次

## 【研究開発部】

### 有望シーズ展開事業

#### 「貼るだけ人工膵臓」プロジェクト

◆ 総括	131
◆ マイクロニードル機能向上に向けたゲル組成の改良とin vivo評価系の検討	134
◆ 吸水性と力学的強度を向上させるポリグリセロール融合型ゲルマイクロニードルの開発	136
◆ 業績	138



# 「貼るだけ人工膵臓」プロジェクト

プロジェクトリーダー 松元 亮

## 【基本構想】

糖尿病は、インスリンの絶対的あるいは相対的な作用不足に起因するため、これに対する最も有効かつ安全な治療法はインスリン療法である。これは、血糖値のモニタリングや個人の生活習慣等に基づいて、即効性から遅効性のインスリン製剤を組み合わせ投与し、血糖値をできる限り正常域にコントロールするものである。一方、インスリン療法は患者の生活の質を著しく損なううえ、意識障害等の重篤な症状に繋がる低血糖の危険性がある。心筋梗塞等の心血管合併症を予防するためには、より精密な血糖コントロールが有効であるが、頻回の低血糖症状はむしろ予後を悪化させる可能性も指摘されている。この急性かつ重篤なリスク（低血糖発作）を避ける結果、実臨床で、十分な血糖コントロールが得られていない。最近では、マイクロコンピューター制御による装着型のインスリンポンプが欧米を中心に普及しつつあるが、あらかじめ設定されたアルゴリズムに従ってインスリンを投与するか基礎分泌相当を供給するに留まり、オーダーメイド医療とはほど遠いものである。従って、より正確かつ連続的にインスリン供給制御が可能な代替技術が強く要請されている。我々は、糖との結合能で知られるボロン酸をキーコンポーネントとし、これを導入した水溶性アクリルアミドゲル構造を最適化することで、生体由来材料やエレクトロニクスを一切用いない上記目的のインスリン供給機構を実証してきた。本プロジェクトでは、究極的な低侵襲性を志向したマイクロニードル融合型（「貼るだけ人工膵臓」）デバイスの開発を進めている。生活習慣病を中心とする非感染性疾患（non-communicable disease: NCD）は世界の医療費の43%を占め、2020年には60%に増加するとともに、全死亡の73%に関与すると予測されている。世界に類を見ない速度で高齢化が進行する本邦では、糖尿病等の生活習慣病が国民医療費の約15%、死亡数割合では約30%を占める。「貼るだけ人工膵臓」の技術は、糖尿病治療におけるアンメットメディカルニーズ（長期的な血糖管理、低血糖の回避、患者負担の軽減）を解決し、「健康寿命」と「平均寿命」の差“ゼロ”の実現を図る革新的な医療技術として期待される。

## 1. 2020年度の研究目的

2019年度、文科省・地域エコプロジェクトの中で「プロジェクトの加速化」項目として実施したブタ実験を通じ、プロジェクト開始時からの最大懸案であった「スケール＝パワー」や安全性については一定の目処が得られた一方、皮膚刺入性の面での課題が浮き彫りとなった。そこで、これらを解決すべく、本年度は、デバイスの構造と作製方法を抜本的に見直すこととした。具体的には、添付時の加圧を容易にする構造への改良と光重合を組み合わせた新規手法を検討した。並行して、マイクロニードルの力学強度の向上と共に装着後の吸水性（放出特性の迅速回復）を顕著に促すポリグリセロール誘導体による添加物材料を開発し、本年度は特許出願するとともに、上記光重合による新規製造プロセスの開発進展と併せ、その添加剤としての効果を明らかにすることとした。また、光重合プロセスは、量産性の面で大きなメリットを有する一方、一般に、仕込み時の分子濃度（および架橋密度）を大きめに設定しないと十分な成形性が得られないという制約がある。仕込み時の分子濃度が大きくなると、ゲル本来の性質として、放出特性が著しく低下してしまうため、インスリンデリバリーの目的においては重要な課題となる。そこで、このジレンマを克服すべく、デバイス構造、重合条件、反応後の後処理、洗浄条件等を系統的に検討し、刺入性、放出特性、製造効率すべての観点を満足するデバイス製造法の確立を

目指した。また、本年度地域エコプロジェクト「加速費」により「テレメトリーシステム」を導入した。本システムでは、無麻酔・非拘束・非採血で3週間程度連続かつリアルタイムでの血糖測定が可能なものである。今後、新型デバイスのin vivo評価を、ラットを中心に本格化させていく予定であるため、本年度はその予備検討を行い、評価プロトコルの確立を目指した。

## 2. 2020年度の研究成果

### デバイスの小型化・週単位の持続性・皮下刺入性を確保するために必要な構造改変と周辺技術の開発

構造改変と光重合を組み合わせた新規手法を開発し、皮膚刺入性と作製効率を格段に向上させることに成功した。また、皮膚への装着の際にデバイスと組み合わせて使用するアプリケーションについて、3Dプリンタを用いて試作し、デバイスのプロトタイプを作製した（図1）。実際、ラットでの皮膚刺入性を評価したところ（図2）、従来のデバイスと異なり、皮膚への刺入・固定は良好で、乾燥によるマイクロニードル先端部、およびリザーバー部の変形も認められなかった。また、皮膚穿刺部位には刺入跡が明瞭に観察されたが、2日後には外観上はほぼ消失しており、皮膚刺入部の速やかな回復が示唆された。一般に、ゲルニードルのアプローチでは、ゲルの水和に伴う構造変形がボトルネックであり、我々が考案した方式は、この点をスマートに

解決するものである。

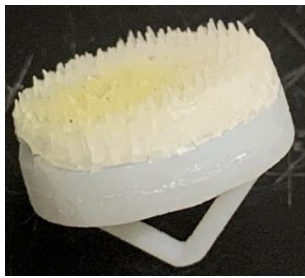


図1. 多孔性材料と光重合を組み合わせた新規デバイス。

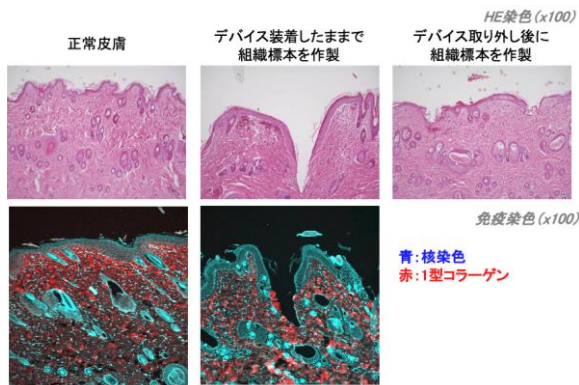


図2. 皮膚刺入部の病理組織学的評価。

### 刺入性、放出特性、製造効率を満足するデバイス製造方法の検討

上で述べた光重合による製造方式は、従来の熱や酸化還元反応型の方式と比べて、製造効率の面で大きな優位性がある。連携企業からの要望も考慮して、この方式を集中的に検討することとした。ただし、光重合（ラジカル重合）方式では、一般に、仕込み時のモノマーおよび架橋剤濃度を比較的大きく設定しないと、十分な成形性が得られないという制約がある。結果的に、ゲル内部の分子ネットワークが混み合い（編み目のサイズが小さくなり）、ゲル中での溶質（インスリン）の透過性が著しく低下してしまう。理論的には、分子・架橋密度が高く、ゲルの含水率（H）が小さくなると、その逆数（1/H）に比例して、ゲル中での溶質の見かけの拡散係数は指数関数的に減少することが知られている。我々は、ラジカル重合時の（モノマー）/（開始剤）比率や多孔体シートの厚み等のパラメータを最適化することで、「低分子密度」と「成形性」を両立したマイクロニードル製造プロトコルを確立した。

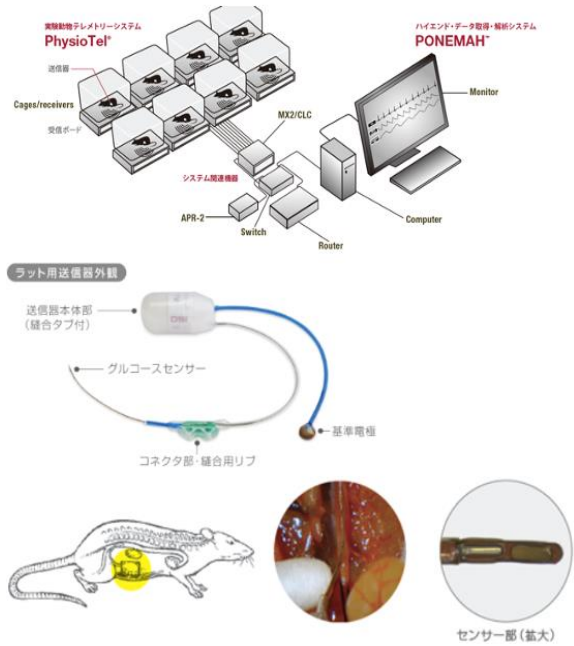


図3. テレメトリーシステムの概要。

### テレメトリーシステムを用いたリアルタイム血糖測定システムの導入と予備検討

デバイスを皮膚に貼付後、どの程度のタイムラグで効果が発揮されるか、また糖尿病合併症の主要な原因となる血糖日内変動に対してデバイスが有効性を示すかなどは、臨床応用時に非常に重要な観点となる。そこで本年度、追加予算を得てテレメトリーシステム（米国 DSI 社、図3）を新たに導入し、血糖値のリアルタイム連続測定を実施した。血糖値センサーは SD ラットの腹部大動脈内、送信器は腹部皮下に留置し、比較検討のため、背部皮膚に FreeStyle リブレ Pro を貼付した（図4）。

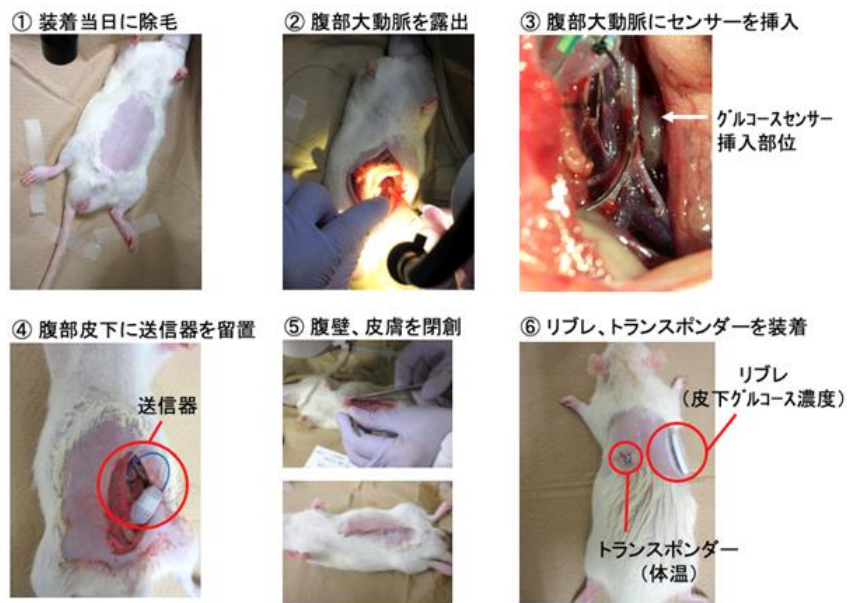


図4. テレメトリー送信器の装着。

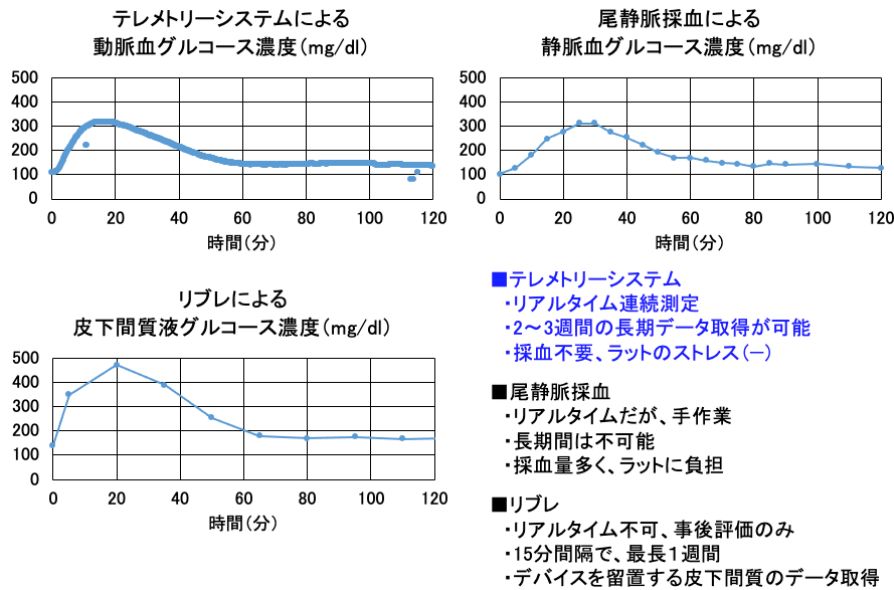


図 5. グルコース負荷試験における血糖値変化.

グルコースを腹腔内投与したところ、テレメトリーシステム（動脈血）、FreeStyle リブレ Pro（皮下間質液）、尾静脈採血（静脈血）のいずれの方法においても、一過性の血糖上昇を観察した。テレメトリーシステムの利点として、リアルタイムに連続測定が可能なこと、2~3 週間の長期データの取得が可能なこと、採血不要でラットのストレスがないことなどが挙げられる（図 5）。

次に、ストレプトゾトシン（STZ）投与による 1 型糖尿病モデルを用いて、テレメトリーシステムと FreeStyle リブレ Pro、間欠的静脈採血の比較を行った。テレメトリーシステムでは、STZ 投与後に軽度の血糖上昇、β 細胞破壊に伴うインスリン放出が誘導する低血糖を経て、24 時間後までに 500 mg/dl 程度の高血糖を呈した。同様の血糖変動パターンは FreeStyle リブレ Pro でも観察されたが、測定上限が 500 mg/dl のため、重症高血糖個体では測定が困難になる。間欠的静脈採血では、1~2 回/日の測定に止まる

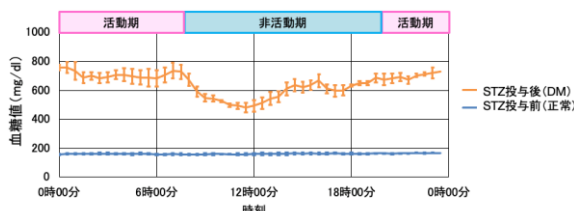


図 6. STZ 投与後の血糖日内変動.

ため、血糖変動パターンは明らかにすることはできない。さらに、テレメトリーシステムを用いて、日内変動の評価を行った（図 6）。ラットは夜行性のため、活動期の夜間に摂餌する。正常ラットでは、摂餌や活動量に関係なく血糖値はほぼ一定に保たれるが、糖尿病ラットでは、夜間（活動期）に高く、昼間（非活動期）に低い明確な日内変動パ

ターンを示すことを確認した。

### 3. 総括

2019 年度、文科省・地域エコプロジェクトの中で「プロジェクトの加速化」項目として実施したブタ実験を通じ、プロジェクト開始時からの最大懸案であった「スケールパワー」や安全性については一定の目処が得られた一方、皮膚刺入性の面での課題が浮き彫りとなった。そこで、本年度は、デバイスの構造と作製方法を抜本的に見直し、多孔性材料と光重合を組み合わせた新規手法を開発した。さらに、重合条件等を最適化することで、皮膚刺入性、放出特性、作製効率を高次に満足する製造法を確立した。当該プロトコールは、既に共同研究先の企業に共有されており、今後は量産化へ向けた課題抽出作業へ本格的に取り組む予定である。

マイクロニードルの力学的強化と吸水性（放出特性の迅速回復）を促進する新規添加物材料を開発し、特許出願した。本材料技術はいわば「高密度に化学修飾可能なポリエチレングリコール（PEG）代替物」であり、本プロジェクトの目的に限らず、バイオマテリアルの表面修飾、DDS、生理活性物質の de novo 合成、近年 PEG 抗体が問題となっている製剤・化粧品添加物の代替材料等、幅広い展開が期待される。

今後、新型デバイスの in vivo 評価を、ラットを中心に本格化させていく予定である。特に、本年度地域エコプロジェクト「加速費」により導入した「テレメトリーシステム」による評価が目玉となる。最近の研究により、平均血糖値の上昇に加えて、日内変動（血糖値スパイク）が心筋梗塞や脳卒中などの糖尿病合併症の発症に深く関わることが明らかになっている。我々のデバイスにより、その抑制効果を示すエビデンスが得られれば、重要な付加価値をもたらすものとして大きな期待を寄せている。

# マイクロニードル機能向上に向けた ゲル組成の改良と *in vivo* 評価系の検討

伊藤 美智子

## 1. はじめに

本プロジェクトではマイクロニードル自体にグルコース応答性をもたせ、自律的にインスリンを放出する「貼るだけ人工膵臓」の開発を目指している。昨年度はマウスを用いて、皮膚内におけるインスリン放出動態を *ex vivo*, *in vivo* にて検討した。皮膚組織に刺入したマイクロニードルや皮内のインスリンが共焦点顕微鏡によって観察可能なことが明らかになったが、定量的にデータを解析するには個体ごとのバラツキが大きく、安定したデータが得られないことが問題であった。今年度はマイクロニードルデバイス機能の安定性向上を目指し、デバイスの構造やゲル組成の改良に取り組んだ。

## 2. 実験と結果

マイクロニードルデバイスから安定したインスリン放出を得るためには、ニードルの刺入性向上、有効表面積確保（刺入状態の保持）、デバイスへのインスリンロード後のインスリン浸透性向上に加え、*ex vivo/in vivo* 共焦点顕微鏡観察時の実験条件を均一にすることが重要である。各項目に関してこれまでの問題点と改善策を検討した。

### 2. 1 マイクロニードルデバイスの構造的な問題

溶解型のマイクロニードルの場合、デバイスのベース部分を圧迫することで良好な刺入性が得られるが、「貼るだけ人工膵臓」の場合、ニードル背面にインスリンリザーバーが存在するため、ニードルに十分な力がかかりづらく、刺入不良の原因となっていた（図 1）。また、マウス皮膚に装着して時間が経過すると、ニードルの膨潤・変形により刺入状態が維持できないという問題点が浮かび上がった。

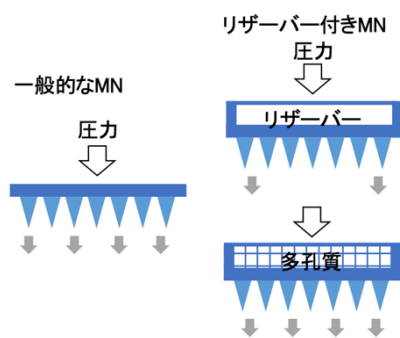


図1. マイクロニードルデバイスの構造  
MN: マイクロニードル

た。これらの課題を解決するため、マイクロニードル背面に多孔質のポリエチレンシートを配し、刺入時の強度確保とリザーバーとしての機能を持たせることに成功した（図1）。皮膚への装着 24 時間後においても著明な変形は認められず、皮膚の針穴も良好に観察された（図2）。

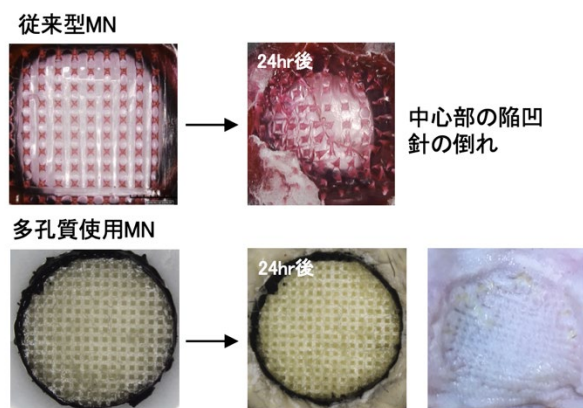


図2. 皮膚装着後のMN変形

### 2. 2 インスリン浸透性向上を目指したゲル組成の改良

マイクロニードル型デバイスは光重合法を用いて作成していること、またニードルの強度を確保するためにモノマー濃度が高く、架橋密度が高い（5M, 20%）。しかしながら、吸水性とのトレードオフになってしまうため、インスリン浸透が悪く、生体内で効果が発揮されるまでに時間がかかってしまう点が問題である。そこで、ボロン酸モノマーを含むプリゲル溶液に親水基を有するポリグリセロールを配合することで吸水性の向上を目指した。また、重合開始剤の濃度を調整することで吸水性に変化があることを見出し、蛍光顕微鏡においても FITC 標識インスリンがゲルタブレット内部まで浸透していることが確認された（図3）。

マイクロニードルデバイス形状の変更に伴い、背面から針先までのゲル層の厚みが、従来のリザーバー型と比較して厚くなっている。生体に応用する前段階として、背面にインスリンをロードした後に針先まで到達する時間経過を把握する必要がある。既報を参考に、1%アガロースゲルを用いて色素の浸透とゲルへの拡散を観察した（図4）<sup>1,2)</sup>。しかしながら、針先への色素到達が不均一な場合や成

形過程にできたクラックから漏出してしまおうといった問題点が明らかになった。

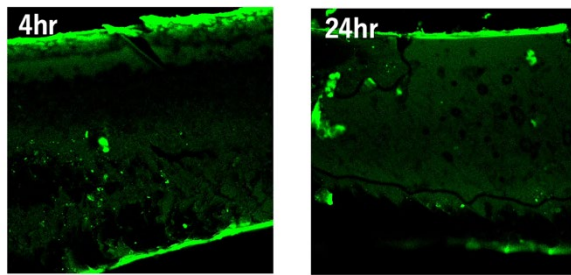


図3. 新規ゲル素材へのFITC標識インスリン浸透

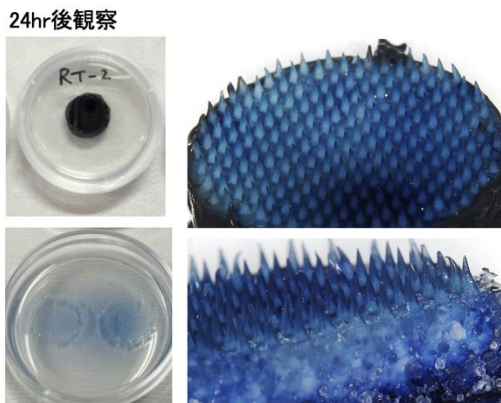


図4. アガロースゲルを用いたMN観察

### 2. 3 正常マウスにおけるマイクロニードル機能評価

皮内のインスリン放出を共焦点顕微鏡によって観察する際、デバイス機能の問題か観察条件の問題か判断が難しい場合がある。血糖値・インスリン値を経時的に測定することでデバイス機能評価を試みた。野生型マウスに対してインスリンをロードしたマイクロニードルを装着し、一晩絶食の後にグルコースを投与し(2g/kg)、30分おきに血糖値測定と尾静脈から採血を行った。血漿を用いてヒトインスリンをELISAにて測定した。デバイスが良好に機能する際にはインスリン非投与コントロールマウスと比較して血糖値が低下し、グルコース投与後の血糖値上昇に反応してインスリン放出が認められた(図5)。顕微鏡観察時に同様の検討を行うことで、デバイス機能を確認することができると考えられた。

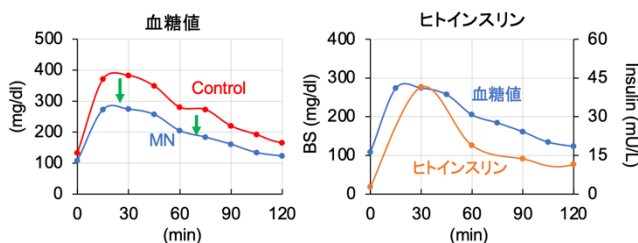


図5. 野生型マウスを用いたMN機能評価

### 2. 4 共焦点顕微鏡観察時の皮膚温モニタリング

マイクロニードルデバイスからのインスリン放出には皮膚の温度・血流の温度が深く関わる。特に *in vivo* 共焦点顕微鏡観察ではデバイス付きの皮膚弁を展開するため、生理的な条件下とは大きく異なる可能性がある。顕微鏡観察台の温度を保つホットプレートとサーモグラフィーを導入し、予定している実験条件における皮膚温の変化を観察した。実験環境を整えることで生理的な範囲内の皮膚温を保持できることが明らかとなった(図6)。

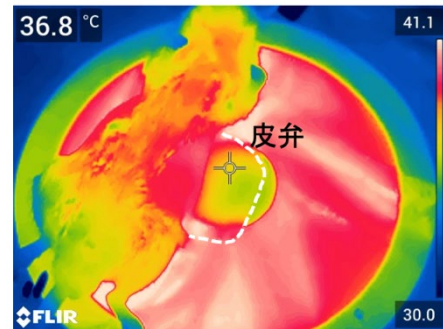


図6. サーモグラフィーによる皮膚温観察

### 3. 考察及び今後の展望

本年度の検討によりマイクロニードルデバイスの基本構造が大幅に改善し、生体応用に向けた前進が見られた。またデバイスの機能評価に重要な実験機器のセットアップ、実験系の構築も完了している。インスリン浸透性が向上したゲル組成もほぼ固まっており、新規材料を用いたマイクロニードルデバイスを作成し、基本性能を明らかにするとともに、皮膚装着に適した形状や固定方法を模索する。マウスにおけるインスリン放出が確認でき次第、病態モデルにおける効果を検討する。

#### 【参考文献】

1. S. Kim, H. Yang, J. Eum, et al. Implantable powder-carrying microneedles for transdermal delivery of high-dose insulin with enhanced activity. *Biomaterials* **232**: 119733, 2021.
2. N. El-Sayed, L. Vaut, M. Schneider. Customized fast-separable microneedles prepared with the aid of 3D printing for nanoparticle delivery. *Eur. J. Pharma. Biopharm...*, **154**: 166-174 (2020).

## 吸水性と力学的強度を向上させる

# ポリグリセロール融合型ゲルマイクロニードルの開発

宮崎 拓也

### 1. 緒言

インスリン注射による糖尿病の治療が進められているが、投与量の制御が困難である<sup>1</sup>。そこで、グルコースに応答してインスリンを放出する酵素搭載型マイクロニードル(MN)の開発が進められているが、安定性や持続性が課題である<sup>2</sup>。一方で、我々はフェニルボロン酸搭載型MNの開発を行っており、皮膚への貼付後に生体内のグルコースと反応してニードル表面に形成されるスキン層を用い、その層の水和状態が血糖値に応じて変化することを利用し、ゲルからのインスリン放出を制御している<sup>3</sup>。このMNにより、週レベルでの安定性および持続性を確認しているが<sup>4</sup>、MNの理想形に求められる吸水性と力学的強度の両立が課題である。そこで、本研究では吸水性と力学的強度を向上させるMNの開発を行った。具体的には、吸水性の高いポリエーテル骨格およびジオール構造を有するポリグリセロールをMNに添加し、ジオールとフェニルボロン酸の架橋により力学的強度を高め、皮膚刺入後に迅速に高血糖を感知できるMNの開発を行った(図1)。まず、ジオールの価数の異なるポリグリシジルジオール(PGDiol)およびポリグリシジルトetraオール(PGTetraol)を合成し、調製したポリグリセロール融合型MNの吸水性および力学的強度を評価した。さらに、異なるグルコース濃度におけるMNからのインスリン放出量を測定し、グルコース応答能を評価した。

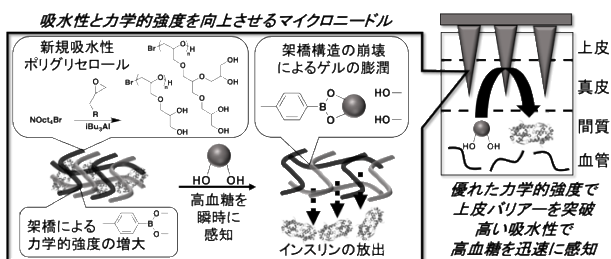


図1. 本研究で開発する

ポリグリセロール融合型ゲルマイクロニードルの概念図。

### 2. 実験結果と考察

#### 2. 1 ポリグリセロールの化学合成

N-テトラオクチルアンモニウムブロミドを開始剤とし、tert-ブチルグリシジルエーテルをモノマーとするエポキシ

開環重合およびグリシドールによる側鎖構造の改質反応により PGDiol (図2) および PGTetraol (図3) を合成した。<sup>1</sup>H-NMR およびゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)法より、分子量 20,000 Da の分子量分布の狭い ( $M_w/M_n < 1.1$ ) PGDiol (表1) と PGTetraol (表2) の形成を確認した。

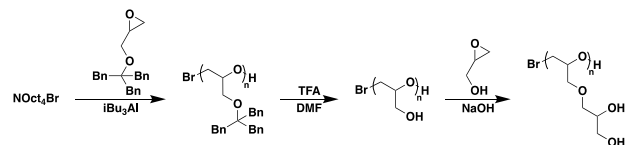


図2. PGDiolの合成スキーム。

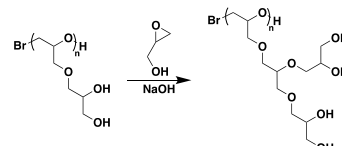


図3. PGTetraolの合成スキーム。

表1. PGDiolの構造解析。

run	[ <i>i</i> Bu <sub>3</sub> Al]/[NOct <sub>4</sub> Br]	<i>M<sub>n</sub></i> th (kDa)	Yield (%) <sup>a</sup>	<i>M<sub>n</sub></i> exp (kDa) <sup>a</sup>	<i>M<sub>w</sub></i> / <i>M<sub>n</sub></i> <sup>b</sup>
1	1.5	25	80	20	1.05
2	2	25	80	20	1.08
3	5	25	80	20	1.35
4	1.5	90	78	70	1.04
5	1.5	110	82	90	1.04
6	1.5	160	81	130	1.09
7	1.5	300	50	150	1.30

<sup>a</sup>)<sup>1</sup>H-NMR 法により決定, <sup>b</sup>)GPC 法により決定。

表2. PGTetraolの構造解析。

run	[ <i>i</i> Bu <sub>3</sub> Al]/[NOct <sub>4</sub> Br]	<i>M<sub>n</sub></i> th (kDa)	Yield (%) <sup>a</sup>	<i>M<sub>n</sub></i> exp (kDa) <sup>a</sup>	<i>M<sub>w</sub></i> / <i>M<sub>n</sub></i> <sup>b</sup>
1	1.5	25	80	20	1.06
2	1.5	90	78	70	1.03
3	1.5	110	82	90	1.08
4	1.5	160	81	130	1.09
5	1.5	300	50	150	1.33

<sup>a</sup>)<sup>1</sup>H-NMR 法により決定, <sup>b</sup>)GPC 法により決定。



## 2. 2 ポリグリセロール融合型 MN の調製

既報<sup>5</sup>に従ってボロン酸モノマーを含むプリゲル溶液に開始剤を加え、PGDiol または PGTetraol との単純混合後にポリジメチルシロキサン (PDMS) の鋳型に添加し、UV を照射することでポリグリセロール融合型 MN を調製した (図 4)。その後、調製した MN は PDMS 鋳型から取り出し、室温で乾燥することで溶媒を除去した。得られた MN の形状を光学顕微鏡により確認したところ、ポリマー添加後にも MN の形状が保たれており、ポリグリセロール中のジオールとゲル中のボロン酸との架橋によりゲル構造が強化されていることが示唆された (図 5)。また、走査型電子顕微鏡による観察でも同様に、ポリマー添加後の良好なニードル形状の維持が確認された (図 6)。

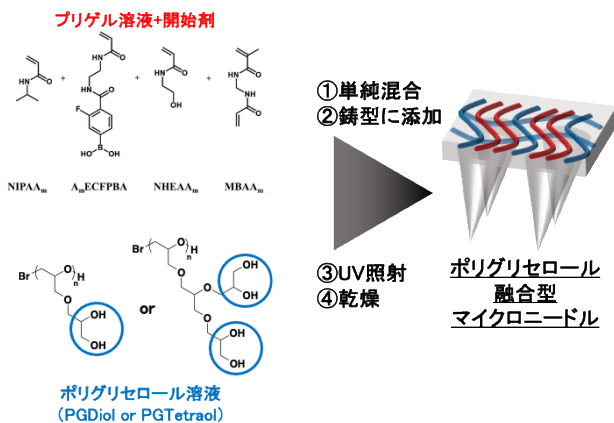


図 4. ポリグリセロール融合型 MN の調製スキーム。

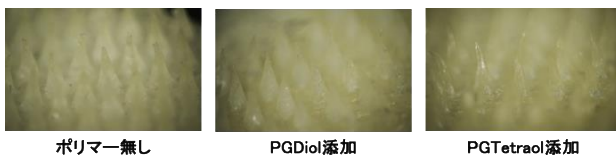


図 5. 光学顕微鏡による MN の形状観察。

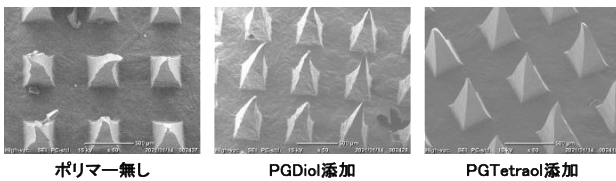


図 6. 走査型電子顕微鏡による MN の形状観察。

## 2. 3 ポリグリセロール融合型 MN の力学的特性の評価

MN の破壊靭性を、ポンドテスターを用いた応力-ひずみ曲線の取得および曲線の積分により算出することで力学的強度の指標とした。ポリマー添加前の MN に比べて PGDiol 融合型 MN (図 7 A) および PGTetraol 融合型 MN (図 7 B) が高い破壊靭性を示したことから、ポリグリセロール中のジオールと MN 中のフェニルボロン酸との架橋構造の形成による力学的強度の向上が示唆された。

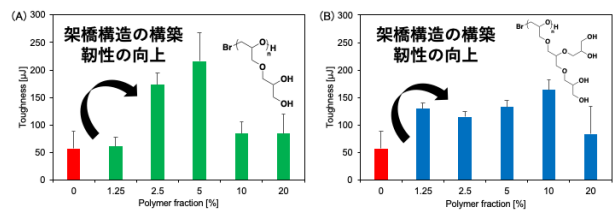


図 7. (A) PGDiol 融合型および(B) PGTetraol 融合型 MN の破壊靭性。

## 2. 4 ポリグリセロール融合型 MN の吸水性の評価

吸水性の評価に関して、既報<sup>6</sup>に従って合成した蛍光標識グルコースを 500 mg/dL の濃度でアガロースゲルに添加し、MN 貼付後の蛍光標識グルコースの取り込み量を共焦点顕微鏡法により定量した。ポリマー添加前の MN に比べて、PGDiol 融合型 MN では PGDiol の添加率の増大により蛍光標識グルコースの取り込み速度が増大し (図 8 A)、PGTetraol の添加により取り込み速度がさらに増加したことから (図 8 B)、親水性のポリエーテル骨格および側鎖のジオール構造による MN の吸水性の向上が示唆された。

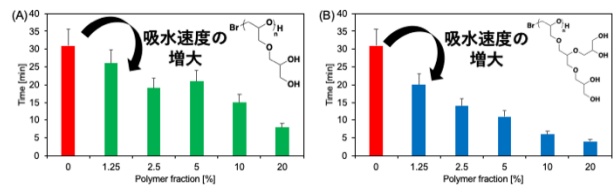


図 8. (A) PGDiol 融合型および(B) PGTetraol 融合型 MN の蛍光標識グルコースの取り込み速度。

## 3. 結言

本研究により、新規構造を有する PGDiol および PGTetra の精密合成に成功した。また、合成したポリマーを MN に添加することで、吸水性および力学的強度を同時に増大させた。これまでの MN では多孔質化により吸水性を増大させた一方で、ニードルの形状や強度の維持が困難であったが、本研究により開発したポリグリセロール融合型 MN は二律背反とされている吸水性と力学的強度の両方を兼ね備えたスマートな材料であると考えられる。今後は、開発した MN を基盤として、インスリンやサイトカインなどの治療用タンパク質を内包し、貼るだけで難治性疾患の治療を可能とする「貼るだけ体内病院」の構築に向けて疾患モデルマウスを用いた評価を進める。

## 【参考文献】

1. O. Veisich *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.* **14** (2015) 45-57.
2. J. Wang *et al.*, *ACS Nano* **12** (2018) 2466-2473.
3. A. Matsumoto *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **51** (2011) 2124-2128.
4. S. Chen *et al.*, *Adv. Funct. Mater.* **29** (2018) 1807369.
5. S. Chen *et al.*, *ACS Appl. Polym. Mater.* **2** (2020) 2781-2790.
6. K. Yoshioka *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta.* **1289** (1996) 5-9.

## 業 績

### 【原著論文】

1. Akira Matsumoto, Shigehito Osawa, Takahiro Arai, Yukie Maejima, Hidenori Otsuka, Yuji Miyahara  
Potentiometric Determination of Circulating Glycoproteins by Boronic Acid End-Functionalized Poly(ethylene glycol)-Modified Electrode  
*Bioconjugate Chem.*, **32**, 239-244 (2021).
2. Takuya Miyazaki, Satoshi Uchida, Satoru Nagatoishi, Kyoko Koji, Taehun Hong, Shigeto Fukushima, Kouhei Tsumoto, Kazuhiko Ishihara, Kazunori Kataoka, Horacio Cabral  
Polymeric Nanocarriers with Controlled Chain Flexibility Boost mRNA Delivery In Vivo through Enhanced Structural Fastening  
*Adv. Healthc. Mater.*, **9**, 2000538 (2020)
3. Takuya Miyazaki, Satoshi Uchida, Hiroaki Hatano, Yuji Miyahara, Akira Matsumoto, Horacio Cabral  
Guanidine-Phosphate Interactions Stabilize Polyion Complex Micelles based on Flexible Cationomers to Improve mRNA Delivery  
*Eur. Polym. J.*, **140**, 110028 (2020)
4. Kyoko Koji, Naoto Yoshinaga, Yuki Mochida, Taehun Hong, Takuya Miyazaki, Kazunori Kataoka, Kensuke Osada, Horacio Cabral, Satoshi Uchida  
Bundling of mRNA Strands Inside Polyion Complexes Improves mRNA Delivery Efficiency In Vitro and In Vivo  
*Biomaterials*, **261**, 120332 (2020)
5. Siyuan Chen, Takuya Miyazaki, Michiko Itoh, Hiroko Matsumoto, Yuki Moro-oka, Miyako Tanaka, Yuji Miyahara, Takayoshi Suganami, Matsumoto Akira  
Temperature-Stable Boronate Gel-Based Microneedle Technology for Self-Regulated Insulin Delivery  
*ACS Appl. Polym. Mater.*, **2**, 2781-2790 (2020)
6. Akira Matsumoto, Hirohito Kuwata, Shinichiro Kimura, Hiroko Matsumoto, Kozue Ochi, Yuki Moro-oka, Akiko Watanabe, Hironori Yamada, Hitoshi Ishii, Taiki Miyazawa, Siyuan Chen, Toshiaki Baba, Hiroshi Yoshida, Taichi Nakamura, Hiroshi Inoue, Yoshihiro Ogawa, Miyako Tanaka, Yuji Miyahara, Takayoshi Suganami  
Hollow Fiber-Combined Glucose-Responsive Gel Technology as an In Vivo Electronics-Free Insulin Delivery System  
*Commun. Biol.*, **3**, 313 (2020)
7. Thahomina Khan, Kazunori Igarashi, Ami Tanabe, Taiki Miyazawa, Shigeto Fukushima, Yutaka Miura, Yu Matsumoto, Tatsuya Yamasoba, Akira Matsumoto, Horacio Cabral, Kazunori Kataoka  
Structural Control of Boronic Acid Ligands Enhances Intratumoral Targeting of Sialic Acid to Eradicate Cancer Stem-Like Cells  
*ACS Appl. Bio Mater.*, **3**, 5030-5039 (2020)
8. Miyako Tanaka, Marie Saka-Tanaka, Kozue Ochi, Kumiko Fujieda, Yuki Sugiura, Tomofumi Miyamoto, Hiro Kohda, Ayako Ito, Taiki Miyazawa, Akira Matsumoto, Seiichiro Aoe, Yoshihiro Miyamoto, Naotake Tsuboi, Shoichi Maruyama, Makoto Suematsu, Sho Yamasaki, Yoshihiro Ogawa, Takayoshi Suganami  
C-Type Lectin Mincle Mediates Cell Death-Triggered Inflammation in Acute Kidney Injury  
*J. Exp. Med.*, **217**, e20192230 (2020)
9. Shigehito Osawa, Akira Matsumoto, Yukie Maejima, Toshihiro Suzuki, Yuji Miyahara, Hidenori Otsuka  
Direct Observation of Cell Surface Sialylation by Atomic Force Microscopy Employing Boronic Acid-Sialic Acid Reversible Interaction  
*Anal. Chem.*, **92**, 11714-11720 (2020)
10. Tomoaki Yoshida, Atsunori Tsuchiya, Masaru Kumagai, Suguru Takeuchi, Shunsuke Nojiri, Takayuki Watanabe, Masahiro Ogawa, Michiko Itoh, Masaaki Takamura, Takayoshi Suganami, Yoshihiro Ogawa, Shuji Terai  
Blocking Sphingosine 1-phosphate receptor 2 Accelerates Hepatocellular Carcinoma Progression in a Mouse Model of NASH  
*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **530**, 665-672 (2020)
11. Takayuki Watanabe, Atsunori Tsuchiya, Suguru Takeuchi, Shunsuke Nojiri, Tomoaki Yoshida, Masahiro Ogawa, Michiko Itoh, Masaaki Takamura, Takayoshi Suganami, Yoshihiro Ogawa, Shuji Terai  
Development of a non-alcoholic steatohepatitis model with rapid accumulation of fibrosis, and its treatment using mesenchymal stem cell and their small extracellular vesicles  
*Regen. Ther.*, **14**, 252-261 (2020)
12. Hiroko Oda, Takeshi Namagatsu, Danny J. Schust, Horacio Cabral, Takuya Miyazaki, Keiichi Kumasawa, Takayuki Iriyama, Kei Kawana, Yutaka Osuga, Tomoyuki Fujii  
Recombinant Thrombomodulin Attenuates Preeclamptic Symptoms by Inhibiting High-Mobility Group Box 1 Mice  
*Endocrinology*, **162**, bqaa248 (2021)
13. Takuya Miyazaki, Thahomina Khan, Michiko Ito, Taiki Miyazawa, Takayoshi Suganami, Yuji Miyahara, Horacio Cabral, Akira Matsumoto  
Boronic Acid Ligands Can Target Multiple Subpopulations

of Pancreatic Cancer Stem Cells via pH-Dependent Glycan-Terminal Sialic Acid Recognition  
ACS Appl. Bio Mater., DOI: [10.1021/acsabm.1c00383](https://doi.org/10.1021/acsabm.1c00383)

## 【総説】

1. Takuya Miyazaki, Satoshi Uchida, Yuji Miyahara, Akira Matsumoto, Horacio Cabral  
Development of Flexible Polycation-Based mRNA Delivery Systems for In Vivo Applications  
Mater. Proc., 4, 5 (2021)
2. John D. Martin, Takuya Miyazaki, Horacio Cabral  
Remodeling Tumor Micro-Environment with Nanomedicines  
Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol., Accepted
3. S. Chen, A. Matsumoto  
A Boronate-gel-Based Synthetic Platform for Closed-Loop Insulin Delivery Systems  
Polym. J., Accepted

## 【書籍】

1. Takuya Miyazaki, Yasuhiro Nakagawa, Horacio Cabral  
Chapter 24 – Strategies for Ligand-Installed Nanocarriers  
Handbook of Nanotechnology Applications, 635-655 (2021)

## 【口頭発表】

1. 伊藤美智子、菅波孝祥  
Role of cholesterol metabolism in macrophages in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis  
第 98 回日本生理学会大会、2021 年 3 月、オンライン
2. 伊藤美智子、菅波孝祥、小川佳宏  
新規 NASH マウスモデルの開発と病態形成機構の解明  
第 41 回日本肥満学会学術集会、2021 年 3 月、オンライン
3. 伊藤美智子、金井紗綾香、金森耀平、田中都、松元亮、宮原裕二、小川佳宏、菅波孝祥  
NASH 発症過程における死細胞食害の病態生理的意義  
第 41 回日本肥満学会学術集会、2021 年 3 月、オンライン
4. 松元亮  
「貼るだけ人工膵臓」技術の社会実装を目指して  
先端ナノデバイス・材料テクノロジー第 151 委員会／令和 2 年度 第 4 回研究会：「ナノバイオテクノロジーの社会実装、ベンチャー創出へ」、2021 年 3 月、オンライン
5. 松元亮  
「貼るだけ人工膵臓」で世界の糖尿病患者に希望の光を届けよう！  
RINK FESTIVAL 2021、2021 年 2 月、オンライン

6. 松元亮  
高分子ゲルを応用した完全合成型人工膵臓デバイスの開発  
旭化成株式会社講演会、2021 年 1 月、オンライン
7. 宮崎拓也、Chen Siyuan、伊藤美智子、松元亮、諏澤杏香、宮原裕二、松本裕子、金井紗耶香、菅波孝祥  
吸水性と力学的強度を向上させるポリグリセロール融合型ゲルマイクロニードルの設計と評価  
第 32 回高分子ゲル研究討論会、2021 年 1 月、オンライン
8. 立原義宏、中川泰宏、アンキタオ、ファンジョージ、宮崎拓也、五十嵐一紀、クォーダーサビーナ、安楽泰孝、片岡一則、カブラルオラシオ  
難治性膵臓癌を標的としたホストゲスト相互作用を介した環状中分子薬剤担持型 pH 応答性高分子ミセルの開発  
日本バイオマテリアル学会 2020 年度関東ブロック発表会、2021 年 1 月、オンライン
9. Taiki Miyazawa, Akira Matsumoto, Ayano Mukaida, Yuji Miyahara  
Simplest and label-free determination of intra- and extra-cellular vitamin C dynamics by HPLC-DAD  
4th International Caparica Christmas Conference on Sample Treatment 2020, December, 2020, Online
10. Akira Matsumoto, Chen Siyuan, Takuya Miyazaki, Michiko Ito, Hiroko Matsumoto Yuki Moro-oka, Miyako Tanaka, Takayoshi Suganami, Yuji Miyahara  
Polymer gel-based totally synthetic pancreas device  
The 30th Frontier Scientists Workshop, Recent Advances in Medical Polymers for Therapeutic Applications, November, 2020, Online
11. 松元亮  
＜糖尿病＞機械を使わず、安く、痛みのない治療を目指して  
第 7 回 COINS シンポジウム～小さく寄り添い大きく守る、未来の医療はすぐそこに～、2020 年 12 月、オンライン
12. Wenqian Yang, Takuya Miyazaki, Yasuhiro Nakagawa, Pengwen Chen, Taehun Hong, Horacio Cabral  
Effect of PEG-Polycation Chain Flexibility on siRNA loaded Polyion Complex Micelles Assembly  
3<sup>rd</sup> G'Lowing Polymer Symposium in KANTO, November, 2020, Online
13. Yoshihiro Tachihara, Yasuhiro Nakagawa, Anqi Tao, George Huang, Takuya Miyazaki, Kazunori Igarashi, Sabina Quader, Yasutaka Anraku, Kazunori Kataoka, Horacio Cabral  
Development of Macrocyclic Drug Loaded pH-sensitive Polymeric Micelles via Host Guest Chemistry  
3<sup>rd</sup> G'Lowing Polymer Symposium in KANTO, November, 2020, Online
14. Takuya Miyazaki

- Development of flexible polycation-based mRNA delivery systems for *in vivo* applications  
2nd International Online-Conference on Nanomaterials, November, 2020, Online
15. 松元亮  
非機械型で完全合成型「貼るだけ人工臓器」開発の最前線  
第 58 回人工臓器学会大会、特別企画「日本から発信する人工臓器学」、2020 年 11 月、高知
  16. 伊藤美智子  
新規マウスモデルの確立による非アルコール性脂肪性肝炎の病態生理の解明第 93 回日本内分泌学会（第 30 回日本内分泌学会臨床内分泌代謝 Update 内にて発表）、2020 年 11 月、オンライン
  17. Taehun Hong, Takuya Miyazaki, Kazunori Igarashi, Yasuhiro Nakagawa, Eger Rigte Boonstar, Koji Kyoko, Yu Matsumoto, Tatsuya Yamasoba, Horacio Cabral  
Development of phosphocoline-based ligands for *in vivo* mitochondria targeting  
The 36th Annual Meeting of the Japan Society of Drug Delivery System, November, 2020, Online
  18. 宮崎拓也  
妊娠期の化学療法に向けた高分子ミセル型ナノキャリアの構造最適化  
第 28 回日本胎盤学会学術集会、2020 年 10 月、東京
  19. 松元亮  
合成分子のみで完結した「インスリンがやってくる」技術  
CSJ 化学フェスタ 2020、2020 年 10 月、オンライン
  20. 伊藤美智子  
マクロファージにおける脂質代謝障害に着目した NASH 発症機構の解明  
第 1 回 NAFLD/NASH と糖脂質代謝シンポジウム、2020 年 10 月
  21. Wenqian Yang, Takuya Miyazaki, Yasuhiro Nakagawa, Pengwen Chen, Taehun Hong, Horacio Cabral  
Effect of PEG-Polycation Chain Flexibility on siRNA loaded Polyion Complex Micelles Assembly  
2nd International online conference on nanomedicine, October, 2020, Online
  22. 松元亮  
拡散制御性におけるゲルのやわらか機能デザインを通じた「人工臓器」の開発  
第 69 回高分子討論会、2020 年 9 月、オンライン
  23. 松元亮  
高分子ゲルを応用した完全合成型人工臓器デバイスの開発  
第 69 回高分子討論会、2020 年 9 月、オンライン
  24. 金森耀平、田中都、伊藤美智子、越智梢、渡辺亜希子、菅波孝祥  
鉄負荷による肝マクロファージの機能変容の機序解明：NASH の新たな病態メカニズム解明に向けて  
第 93 回日本生化学会大会、2020 年 9 月、オンライン
  25. 吉岡直輝、田中都、越智梢、渡辺亜希子、辰川弥生、伊藤美智子、石上雅敏、藤城光弘、菅波孝祥  
新しい肥満関連肝がんモデルの確立  
第 93 回日本生化学会大会、2020 年 9 月、オンライン
  26. Taehun Hong, Takuya Miyazaki, Kazunori Igarashi, Yasuhiro Nakagawa, Eger Rigte Boonstar, Koji Kyoko, Yu Matsumoto, Tatsuya Yamasoba, Horacio Cabral  
Phosphocoline ligands target tumor cell mitochondria *in vivo*  
33<sup>rd</sup> International Microprocesses and Nanotechnology Conference, August, 2020, Online
  27. 金森耀平、田中都、伊藤美智子、越智梢、渡辺亜希子、菅波孝祥  
NASH におけるクッパー細胞鉄代謝と機能変容の関係  
第 93 回日本内分泌学会学術総会、2020 年 7 月、オンライン
  28. 宮崎拓也、内田智士、片岡一則、カブラルオラシオ  
柔軟なポリエーテル骨格ポリカチオンによる mRNA 内包高分子ミセルの安定化  
第 66 回高分子研究発表会、2020 年 7 月 10 日、オンライン
  29. 松元亮  
革新的な高尿酸治療を実現する「貼るだけ人工臓器」の開発  
有機機能材料のリソグラフィ加工コンソーシアム・第 36 回定例会、2020 年 6 月、オンライン
  30. Wenqian Yang, Takuya Miyazaki, Yasuhiro Nakagawa, Satoshi Uchida, Kazunori Kataoka, Horacio Cabral  
Bioinspired design of stable siRNA-loaded polyion complex micelles from strong Tryptophan/Tyrosine-RNA interactions for siRNA delivery  
69th Society of Polymer Science (SPSJ) Annual Meeting, May, 2020, Online
  31. 松元亮  
「貼るだけ」人工臓器」開発の最前線  
第 74 回日本栄養・食糧学会大会、2020 年 5 月、宮城

【特許】

- (1) 国内特許出願 2 件
- (2) 国外特許出願 2 件