



有望シーズ展開事業  
「超分子ペプチドを用いた脳梗塞  
の再生医療」プロジェクト  
研究概要集

(令和3年度～令和6年度)

令和7年2月

(地独) 神奈川県立産業技術総合研究所

Kanagawa Institute of Industrial Science and Technology



# 目 次

## 総 括

### 有望シーズ展開事業

「超分子ペプチドを用いた脳梗塞の再生医療」プロジェクト

プロジェクトリーダー 味岡 逸樹 1

プロジェクト参加者 7

業績 13

## 研 究 報 告

亜急性期脳梗塞に対する分子集合体医薬の開発

原 央子 29

超分子ペプチドゲルの疾患治療・三次元培養への応用

秋本 沙織 35



# 総 括

プロジェクトリーダー 味岡 逸樹

## 【基本構想】

国内死因の第3位となっている脳血管障害のうち、脳梗塞は全体の75%以上を占め、一命をとりとめた場合でも後遺症が残る場合が多く、我が国の「寝たきり」原因の25%を占めている。脳機能発揮の中心的役割を担う神経細胞（ニューロン）は、皮膚や肝臓の細胞とは異なり増殖能に乏しく、脳組織がほとんど再生しないため、手足の麻痺や言語障害などの後遺症が残ることが多く、患者や家族のQOLを著しく低下させる社会問題となっている。

一方、医師の側にも悩みがある。脳梗塞発症後4.5時間以内であれば血栓溶解治療薬を投与できるが、2%程度の患者にしか治療効果が得られていない。発症8時間以上の患者に対しては安定期まで見守ることしかできず、医師もまた、亜急性期の重度脳梗塞患者に効果のある何らかの治療法を求めているのが現状である。

有望シーズ展開事業では、低免疫原性のアミノ酸からなるペプチドで、投与局所で細胞足場機能と成長因子の徐放機能を発揮する両親媒性ペプチドを開発し、亜急性期脳梗塞の革新的医薬となる「分子集合体医薬」の開発を進めることを目指した。また医薬品展開に加えて、細胞の足場材料となる「分子集合体材料」の開発を進め、多方面への展開が期待される基盤技術としての礎を築くことを目指した。

さらに、超分子ペプチドの概念を含め、生体組織を構成する分子の配列・集積構造とダイナミクスを模倣した材料が、破綻した生体内生命反応システムを修復し、生体が本来持つ再生能力を賦活化させることで、疾患治療に役立つと私達は考える。その実現には、「生体内環境」で生体分子と同様の集積構造やダイナミクスを持つ合成機能分子を「設計（計算科学）」し、「開発（有機化学）・評価（分析化学）」し、「適応化（生物学）」する学術基盤が求められる。その基盤構築に向け、「生体内をフィールドとする物理学、化学、生物学の融合」を目指し、関連する研究を第一線で行っている研究者を招いて議論する「生体内超分子システム研究会」を立ち上げ、生体分子の変性や生体組織の損傷修復を制御するための学術基盤構築を目指した。

## 1. 全体計画と遂行方針

本プロジェクトは、亜急性期脳梗塞に対する革新的治療薬となる超分子ペプチドゲルの開発を目的とし、さらに本ペプチドゲルの脳梗塞以外の疾患への応用や足場材料としての社会実装を視野に入れた展開を目指した。また、脳梗塞後の機能回復におけるペプチドゲルの作用機序の解明にも取り組んだ。

従来の「分子医薬」とは異なる、新たな創薬モダリティである「分子集合体医薬」の創出を目指し、プロジェクト内での研究開発に加え、独自に開発した超分子ペプチドゲルを活用した共同研究開発や、作用機序の解明に必要な新技術の開発を積極的に推進した。これらの取り組みにより、本プロジェクト独自の技術的優位性を確立し、競合研究者の参入を抑制する戦略を構築した。

## 2. 研究体制および組織（詳細は別紙）

別紙参照

## 3. 研究成果の概要

### (1) 超分子ペプチドゲル JigSAP の開発

細胞外マトリックス (ECM) は生体内で細胞足場としての機能に加えて、吸着した生理活性物質を局所的に放出し、細胞の分化増殖を精密に制御する機能を持つ。損傷した生体組織の再生研究開発において、様々な人工 ECM が開発されてきたが、体内安全性の高い両親媒性ペプチドを材料にした超分子ペプチドゲルが注目を浴びている。最もよく知られている (RADA)<sub>4</sub> ペプチド (Ac-RADARADARADARADA-NH<sub>2</sub>) は、PuraMatrix® という商品名で研究用の人工 ECM として販売され、PuraStat® という商品名で臨床用の止血剤として販売されている。これの利用を検討したが、脳内に投与するには硬すぎるという問題があり、本プロジェクトの非常勤講師で計算物理学を専門とする北里大・渡辺准教授と有機化学を専門とする農工大・村岡教授との共同研究にて、分子集合体構造を予測する分子動力学 (MD) シミュレーションを新たに確立し、脳内投与に適した硬さに分子設計した 16 アミノ酸からなる両親媒性ペプチド (RADA)<sub>3</sub>-RADG (Ac-RADARADARADARADG-NH<sub>2</sub>) を開発した (Ishida et al., Chem Eur J 2019)。

しかしながら、(RADA)<sub>4</sub> および (RADA)<sub>3</sub>-RADG は酸性

条件では流動性の高いゲル状態であるため、酸性状態で生理活性物質と共存させる必要があり、活性状態を保持するという観点から中性で扱えるペプチドの開発が必要とされていた。また、体内投与する際に免疫原性を可能な限り抑えるため、短いアミノ酸配列でゲル化するペプチドの開発が必要であった。

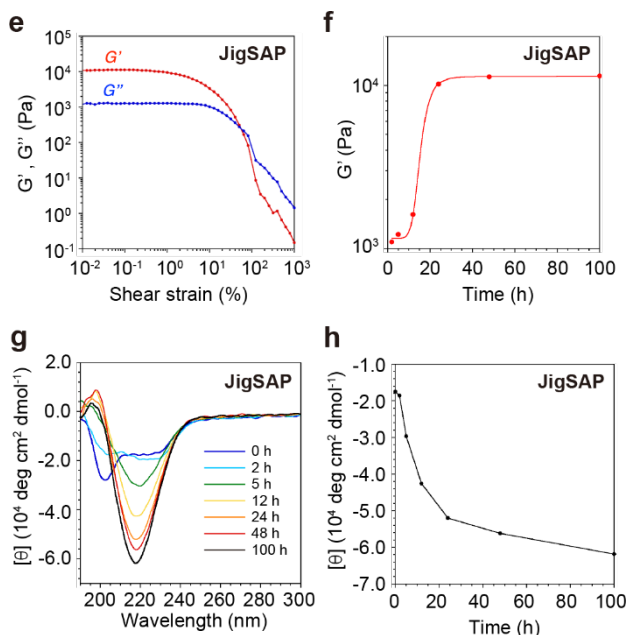
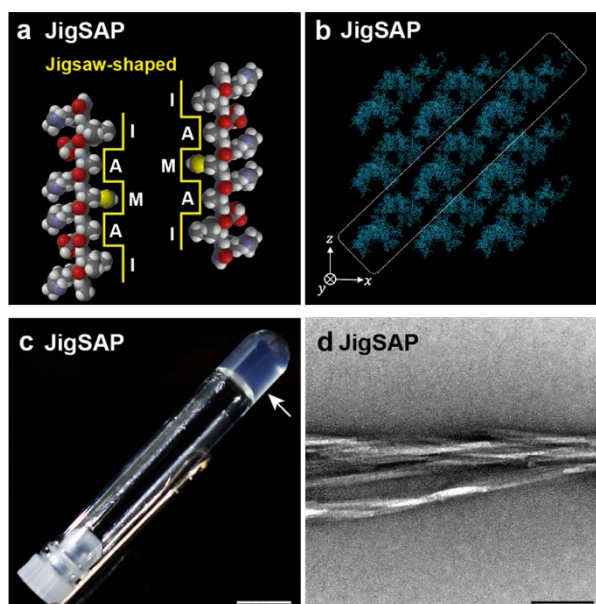


図 1 : JigSAP によるハイドロゲル形成

a, Ac-RIDARMRADIR-NH<sub>2</sub> (JigSAP) の空間充填モデル。凹凸状の疎水性表面を示す。b, MD シミュレーションにより得られた JigSAP の水中超分子構造のスナップショット。c, 37°C で 48 時間培養した JigSAP の写真 (ペプチド濃度: 1.0 wt%, pH 7.4)。矢印はハイドロゲルを示す。d, JigSAP の透過型電子顕微鏡写真。e, f, JigSAP の貯蔵弾性率 ( $G'$ , 赤) と損失弾性率 ( $G''$ , 青) の時間変化。g, h, JigSAP の円二色性 (CD) スペクトル。h, JigSAP の CD シグナル強度の時間変化 (217.6 nm)。

そこで本プロジェクトでは、中性でゲル化し、短いアミノ酸でゲル化するペプチドの開発を目的とした。

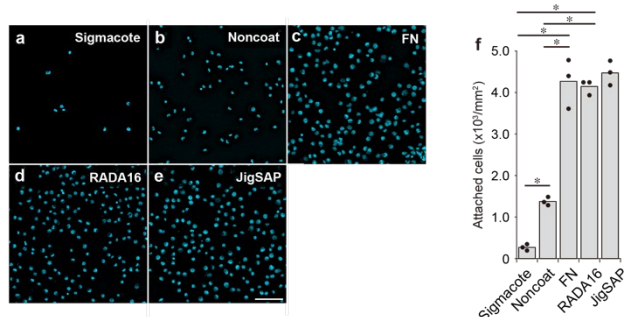


図 2 : JigSAP ペプチドの細胞接着性

a-e, Sigmacote (a), 非コート対照 (b), Fibronectin (FN) (c), RADA16 (d), JigSAP (e) でコートしたチャンバースライドに接着した線維芽細胞の DAPI 蛍光像。f, 接着した線維芽細胞の細胞数。\* $P < 0.05$

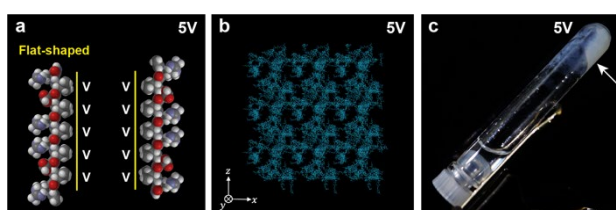


図 3 : 平面形状の疎水性表面を持つ 5V ペプチドの特性

a, 5V ペプチドの FSAP としての特性。Ac-RVDVRVDVR-NH<sub>2</sub> (5V) の空間充填モデル。b, MD シミュレーションで得られた、5V の超分子構造スナップショット。c, 5V の写真。

短いアミノ酸からなり、中性でゲル化し、タンパク質の取り込みと徐放を達成する新規 11 アミノ酸からなるペプチド (Ac-RIDARMRADIR-NH<sub>2</sub>) JigSAP を開発した (図 1a-d) (Yaguchi et al., Nat Commun 2021)。JigSAP は、凹凸を持つ組木状の疎水面を有しており、合致する凹凸部との選択的疎水性相互作用と、水素結合による  $\beta$  シート形成によって自己選択的に一次元集積する。凹凸状疎水面は、グリコホリン A などのホモ二量体蛋白質に広く見られる構造であり、その特徴的な構造モチーフである AXXXA 配列や GXXXG 配列は、 $\alpha$  ヘリックスから  $\beta$  ストランドへとコンフォメーション変化することが知られている。実際に JigSAP は、水中でヘリックスから  $\beta$  シートへの構造変化を示してゲル化し、この動的変化と並行して粘弾性も増加した (図 1e-h)。JigSAP はこの動的特性のため、溶解直後に脳内投与しやすい柔らかさを有している点が特徴である。

また、JigSAP の細胞接着能を 3T3 細胞を用いた細胞接着実験で検討し、(RADA)<sub>4</sub> (=RADA16) と同等の細胞接着能を有していることが判明した (図 2)。

凹凸形状の疎水性表面が超分子特性へ与える影響を調べるために、疎水性表面が平面の両親媒性ペプチドである 5V (Ac-RVDVRVDVR-NH<sub>2</sub>) を合成した (図 3a)。5V は MD シミュレーションにより、非方向性のメッシュ構造を形成することが予測され (図 3b)。実際、5V は溶液中で懸濁液のままであり、ゲル化しなかった (図 3c)。

以上の結果より、独自に開発した JigSAP は、11 アミノ酸という短いペプチドでありながらも、中性でゲル化し、

脳内投与に適した動的特性を示し、人工 ECM としての重要な細胞接着性も有することが明らかとなった。

## (2) 亜急性期脳梗塞のペプチド分子集合体医薬 Z-JigSAP の開発

JigSAP 配列を付加したタンパク質の吸着と徐放を評価するために、緑色蛍光タンパク質 EGFP を用いて検討した。吸着に関しては、従来の(RADA)<sub>4</sub>配列を付加した場合と同様に JigSAP 配列の付加でゲルへの取り込み効率が顕著に増加したが、放出に関しては従来の(RADA)<sub>4</sub>配列タグの10倍以上のタンパク質を約1週間かけて徐放することが判明し、吸着と放出の起こりやすい分子設計に成功した。なお、この詳細は研究員・原の研究報告欄に記載した。

また、JigSAP 配列を付加した VEGF も、EGFP と同様に約1週間かけて徐放することを確認し、戦略的研究シーズ育成事業で確立した、マウス中大脳動脈遠位部梗塞 (dMCAO) モデルと光化学反応誘発性血栓形成 (PT) モデルの2種類の脳梗塞モデルマウスを用いて、VEGF-JigSAP の治療効果を検討し、脳梗塞発症1週間後の脳内単回投与で歩行機能改善を認めた。また、血管内皮細胞の増殖促進と数の増加、および、ニューロン数減少の抑制を認め、VEGF-JigSAP による亜急性期脳梗塞モデルの治療効果は血管新生とニューロン細胞死抑制効果の影響によるものと示唆された。この詳細は研究員・原と準研究員・秋本の研究報告欄に記載した。

本プロジェクトにおいて VEGF-JigSAP の脳梗塞回復効果が認められたものの、VEGF の血管透過性作用により、VEGF-JigSAP を臨床応用することが困難な状況にあった。そこで臨床応用を指向して、血管新生能を持ち、既に臨床研究が進められているペプチド Z に着目し、VEGF-JigSAP と同様に、Z-JigSAP に脳梗塞回復効果を見出した (特願 2023-192464)。知財保護の観点から、Z-JigSAP に関するデータの公開は差し控える。

さらに、機能回復を評価する実験系の確立も進めた。我々を含めた世界中の研究者が、マウス脳梗塞の機能回復を評価する歩行機能解析では「足の踏み外し」を判定する解析を行なっている。しかしながら、その判定基準が曖昧なため、観測者ごとに基準が変わり定量性に乏しい実験系となっており、前臨床試験の際に、客観的な解析手法が必要な状況となっている。そこで東工大・前田真吾教授と協同で、AI を活用した姿勢変化の加速度計測を可能にする計測装置を作製し、マウス歩行における速度/加速度変化のデータの推定手法を確立した (Yokokawa et al., Proc. IEEE\_ICMA 2024)。

## (3) 脳梗塞後の機能回復機序の解明に必要な新技術の開発

血管新生促進に伴う脳梗塞後の神経機能再生を見出したものの、その機能再生に至るメカニズムは不明であった。そこで、神経機能再生メカニズム解明を目指し、有望シーズ展開事業にて KSP に設置した超高解共焦点顕微鏡

(ZEISS LSM 900 with Airyscan 2) を駆使して、脳梗塞後の機能再生において脳内マクロファージであるミクログリアの関与や、遺伝子 Y の関与が示唆され、脳梗塞後の機能再生機序の一端を明らかにした。また、メカニズム解明の技術として、生体透過性の高い近赤外光を青色光にフォトン・アップコンバージョン (UC) させ、三重項-三重項消滅 (TTA) と呼ばれる分子間の三重項エネルギー移動に基づく TTA-UC によるオプトジェネティクス技術の開発が期待されており、東京大学・楊井教授と共同で世界で初めて TTA-UC によるオプトジェネティクス操作を培養細胞にて成功した (Sasaki et al., Angew Chem 2019)。この時点では、生体内への応用は達成されていなかったため、我々は、新規 UC ナノ粒子を開発し、世界で初めて TTA-UC による神経細胞の生体内光操作に成功した (Uji et al., Adv Mater 2024)。

## (4) 三次元培養用改変型 JigSAP の開発

オルガノイド培養ではマトリゲル (マウス癌細胞が分泌する基底膜成分) やコラーゲンゲルのような三次元足場材料が必要不可欠だが、細胞足場を「解体」してオルガノイドを取り出すことは難しく、培養中に足場成分を変えることが困難である。そこで JigSAP を用いたゲル化の分子機構を固体 NMR 解析にて解明し、ゲル化およびゲルの維持に必要な不可欠な主鎖アミド基部分の水素結合を同定し、水素結合を切断する 11 アミノ酸を開発した (特願 2023-192489)。JigSAP は従来のゲルより粘弾性が高く、生体脳と同程度の粘弾性を示し、三次元培養の細胞足場として適している。本発明の特徴は、三次元培養足場を細胞へのダメージが大きい酵素などを使わずに三次元組織を回収できる点である。

## (5) JigSAP の脊髄損傷再生への応用

脳梗塞に続く2つ目のパイプラインとして、脊髄損傷再生治療への展開を目指して、過剰発現細胞の移植で脊髄損傷再生に効果のある LOTUS タンパク質に着目して研究開発を進めた。LOTUS の発見者である横浜市立大学・竹居光太郎教授との共同研究にて LOTUS-JigSAP を作製し、投与の技術供与をした。

## (6) N-カドヘリン-RADA(A16G)による脳神経再生応用

名古屋市立大学・澤本教授、同志社大学・金子教授らと協同で、スポンジ形状の細胞足場表面に N-カドヘリンを結合させることで新生児外傷性脳損傷モデルマウスの治療効果があることを見出した (Jinnou et al., Cell Stem Cell, 2018)。しかしながら、スポンジ形状の細胞足場は化学架橋材料ゆえ臨床応用が困難である。そこで我々は、戦略的シーズ育成事業で開発した両親媒性ペプチド RADA16(A16G)(Ac-RADARADARADG-NH<sub>2</sub>) ( = A16G) タグ付きの N-カドヘリン細胞外ドメイン Ncad-A16G を開発し、神経芽細胞の移動の促進に成功し、新生児外傷性脳損傷モデルマウスの治療効果を見出した

(Ohno et al., Biomaterials 2023)。

### (7) 静脈内および髄腔内投与を可能にする改変型 JigSAP の開発

従来型 JigSAP はカチオン性のため血管内皮細胞と親和性が高く、尾静脈投与後に血管内皮細胞に捉えられ、全身に送達されにくい可能性が考えられた。そのため、アニオン性にした改変型 JigSAP、JigSAP- $\alpha$  および JigSAP- $\beta$  の開発を行い、物性評価実験を行った。JigSAP- $\alpha$  と JigSAP- $\beta$  は、透過型電子顕微鏡観察および CD スペクトル測定から、親水部配列の違いによって、分子のコンフォメーションの違いが生じることを示した。さらに、それらの新規 JigSAP の体内での血清安定性を評価する実験を行った。まず試験管内での実験で、蛍光色素 Cy3 を連結させた Cy3-JigSAP- $\alpha$  と Cy3-JigSAP- $\beta$  を、91%FBS 中で 150 分間インキュベーションし、HPLC により分析したところ、Cy3-JigSAP- $\beta$  は Cy3-JigSAP- $\alpha$  よりも分解されずに残存していることがわかった (Cy3-JigSAP- $\alpha$ : 60%、Cy3-JigSAP- $\beta$ : 72%)。したがって、Cy3-JigSAP- $\beta$  は試験管内において血清中での分解に対して高い安定性を持つことがわかった。次に生体内での血清安定性を調べるために、Cy3-JigSAP- $\alpha$  と Cy3-JigSAP- $\beta$  をマウス尾静脈から投与し、投与から 3 時間後に心臓採血により血液を採取して血清中の Cy3-JigSAP を蛍光プレートリーダーにより検出した。その結果、Cy3-JigSAP- $\beta$  を投与した血清は、Cy3-JigSAP- $\alpha$  を投与した血清に比べて蛍光強度が高く、下図に示す様に、JigSAP- $\beta$  の方が体内の血清中でより安定であることが示唆された (投稿中)。

### (8) 天然型分子集合体ポリ Q の動態解明

アルツハイマー病やパーキンソン病、ハンチントン病などの神経変性疾患では、脳内に異常凝集体が現れ、認知機能の低下と関連があると考えられている。しかし、凝集体形成の原因は依然として解明されておらず、新たな視点の研究が求められている。本研究では、ハンチントン病の原因であるポリグルタミン (polyQ) に焦点を当て、全原子分子動力学シミュレーションを用いて polyQ の残基数による構造安定性への影響を調べた。結果、残基数が増えるにつれて構造が安定することが確認された。また、残基数が偶数か奇数かによってエネルギー依存性に違いが見られる「偶奇効果」も発見された。さらに、培養細胞にて偶奇効果が認められるかを検討するために、残基数を 2 個ずつ増やした Q31, Q33, Q35, Q37, Q39 (Q/S14, 15, 16, 17, 18) を培養細胞に過剰発現させ、RNA-Seq による PCA 解析にて評価した。その結果、シミュレーション結果と同様に、細胞培養実験でも「偶奇効果」が認められた (投稿準備中)。

## 4. 課題及び今後の展望

本プロジェクトでは、超分子ペプチドゲル JigSAP の開発と、その脳梗塞治療および三次元培養への応用を中心に

進めてきた。特に、JigSAP を基盤とした新規創薬もダリティー「分子集合体医薬」の提案に至り、亜急性期脳梗塞に対する新たな治療戦略を提示できたことは大きな成果である。また、本研究では以下の点を達成項目として強調する。

- 新規超分子ペプチドゲル JigSAP の開発 (Yaguchi et al., Nat Commun 202、特願 2022-539576、17/999,313 (米国)・EP21850578.2 (欧州))
- タンパク質の効率的な吸着・徐放による治療薬キャリアとしての機能 (Yaguchi et al., Nat Commun 202、特願 2022-539576、17/999,313 (米国)・EP21850578.2 (欧州))
- VEGF-JigSAP による血管新生とニューロン細胞死抑制効果を確認 (Yaguchi et al., Nat Commun 202、特願 2022-539576、17/999,313 (米国)・EP21850578.2 (欧州))
- 臨床応用を見据えた Z-JigSAP の開発に成功 (特願 2023-192464)
- TTA-UC 技術を用いたオプトジェネティクスの開発に成功 (Uji et al., Adv Mater 2024)
- AI を活用した歩行機能解析装置を開発し、客観的評価系確立への前進 (Yokokawa et al., Proc. IEEE\_ICMA 2024)
- 三次元培養用の改変型 JigSAP の開発と、その実用化に向けた基盤を構築 (特願 2023-192489)

これらの研究成果により、JST ディープテック・スタートアップ国際展開プログラム (2024-2026 年度) に採択され、分子集合体医薬および分子集合体材料の社会実装を実現化するための大学発 SU 起業を目指す。現状、以下の技術的・臨床的・事業的課題を解決する必要がある。

分子集合体医薬 Z-JigSAP の臨床応用に向けた課題

- 血管新生と神経機能回復のメカニズム解明
- 臨床試験に向けた非臨床安全性評価 (薬物動態・免疫原性評価)
- 製造プロセスのスケールアップと品質管理基準の確立

分子集合体材料の実用化に向けた課題

- オルガノイド培養用 JigSAP の性能最適化 (細胞適合性、分解性の調整)
- 細胞治療・組織再生分野でのニーズに沿った技術開発

大学発 SU 起業に向けた課題

- 国内外の規制適合性の確保 (PMDA・FDA 対応)
- 製薬・バイオ企業との共同開発・ライセンス戦略の策定
- 資金調達 (シリーズ A) と事業スキームの確立



これらの課題を解決するために、今後は、「分子集合体  
医薬」および「分子集合体材料」の二軸で事業展開を進  
める。



# プロジェクト参加者



令和3年度

氏名	職種	本務先等
味岡 逸樹	プロジェクトリーダー	東京医科歯科大学准教授
原 央子	常勤研究員	
秋本 沙織	常勤準研究員	
村岡 貴博	非常勤研究員	東京農工大学教授
渡辺 豪	非常勤研究員	北里大学講師
馬來 義弘	科学技術コーディネーター	地域イノベーション・エコシステム形成プログラム事業プロデューサー
釣田 林太郎	研究協力員	東京医科歯科大学
岡田 隼輔	研究協力員	東京農工大学大学院
解田 優奈	研究協力員	東京農工大学大学院
河北 杏樹	研究協力員	東京農工大学大学院
齋藤 智一	研究協力員	東京農工大学大学院
鈴木 琴乃	研究協力員	東京農工大学大学院
高木 優一郎	研究協力員	東京農工大学大学院
付 若瀛	研究協力員	東京農工大学大学院
西野 隼人	研究協力員	東京農工大学大学院
野尻 涼矢	研究協力員	東京農工大学大学院
松本 陽佑	研究協力員	東京農工大学大学院
三浦 恵里香	研究協力員	東京農工大学大学院
矢口 敦也	研究協力員	東京農工大学大学院
清原 桃花	研究協力員	東京農工大学
原 良佳	研究協力員	東京農工大学
樋口 元気	研究協力員	東京農工大学
石井 佐和	研究協力員	北里大学大学院
關 拓和	研究協力員	北里大学大学院
露木 弘美	研究協力員	北里大学大学院
伊藤 良将	研究協力員	北里大学
栗原 三朗	研究協力員	北里大学
新田 海統	研究協力員	北里大学
三浦 大輝	研究協力員	北里大学
山下綾香	研究協力員	北里大学

令和4年度

氏名	職種	本務先等
味岡 逸樹	プロジェクトリーダー	東京医科歯科大学准教授
原 央子	常勤研究員	
秋本 沙織	常勤準研究員	
村岡 貴博	非常勤研究員	東京農工大学教授
渡辺 豪	非常勤研究員	北里大学准教授
馬來 義弘	科学技術コーディネーター	地域イノベーション・エコシステム形成プログラム事業プロデューサー
スルタナ サラ	研究補助	
諸葛 陸傑	研究補助	東京医科歯科大学 研究生
織田 英理子	事務補助	
東川 浩太	研究協力員	東京医科歯科大学
矢口 敦也	研究協力員	東京農工大学大学院
吉澤 憲	研究協力員	東京農工大学大学院
高木 優一郎	研究協力員	東京農工大学大学院
解田 優奈	研究協力員	東京農工大学大学院
付 若瀛	研究協力員	東京農工大学大学院
原 良佳	研究協力員	東京農工大学大学院
樋口 元気	研究協力員	東京農工大学大学院
近藤 詩織	研究協力員	東京農工大学
石坂 龍	研究協力員	東京農工大学
鈴木 洸希	研究協力員	東京農工大学

令和5年度

氏名	職種	本務先等
味岡 逸樹	プロジェクトリーダー	東京医科歯科大学准教授
原 央子	常勤研究員	
秋本 沙織	常勤準研究員	
村岡 貴博	非常勤研究員	東京農工大学教授
渡辺 豪	非常勤研究員	北里大学准教授
熊澤 利昭	科学技術コーディネーター	
スルタナ サラ	研究補助	
織田 英理子	事務補助	
岡本 晶子	事務補助	
諸葛 陸傑	研究協力員	東京医科歯科大学博士
矢口 敦也	研究協力員	東京農工大学大学院
吉澤 憲	研究協力員	東京農工大学大学院
喜多村 真衣	研究協力員	東京農工大学大学院
原 良佳	研究協力員	東京農工大学大学院
樋口 元気	研究協力員	東京農工大学大学院
石坂 龍	研究協力員	東京農工大学大学院
近藤 詩織	研究協力員	東京農工大学大学院
鈴木 洸希	研究協力員	東京農工大学大学院
山下 有希乃	研究協力員	東京農工大学大学院
秋元 翔太	研究協力員	東京農工大学
岩崎 彩花	研究協力員	東京農工大学
大久保 皓隆	研究協力員	東京農工大学
加藤 晴香	研究協力員	東京農工大学
佐野 奏子	研究協力員	東京農工大学
清水 基加	研究協力員	東京農工大学

令和6年度

氏名	職種	本務先等
味岡 逸樹	プロジェクトリーダー	東京科学大学教授
原 央子	常勤研究員	
石井 裕太	常勤研究員	
秋本 沙織	常勤準研究員	
村岡 貴博	非常勤研究員	東京農工大学教授
渡辺 豪	非常勤研究員	北里大学教授
熊澤 利昭	科学技術コーディネーター	
石川 克海	研究補助	
岡本 晶子	事務補助	
諸葛 陸傑	研究協力員	東京科学大学大学院
矢口 敦也	研究協力員	東京農工大学大学院
吉澤 憲	研究協力員	東京農工大学大学院
喜多村 真衣	研究協力員	東京農工大学大学院
石坂 龍	研究協力員	東京農工大学大学院
近藤 詩織	研究協力員	東京農工大学大学院
鈴木 洸希	研究協力員	東京農工大学大学院
山下 有希乃	研究協力員	東京農工大学大学院
秋元 翔太	研究協力員	東京農工大学大学院
岩崎 彩花	研究協力員	東京農工大学大学院
大久保 皓隆	研究協力員	東京農工大学大学院
佐野 奏子	研究協力員	東京農工大学大学院
清水 基加	研究協力員	東京農工大学大学院
森井 瑛都	研究協力員	東京農工大学大学院
沖村 小麦	研究協力員	東京農工大学
勝間田 隆祥	研究協力員	東京農工大学
瀬川 紗矢	研究協力員	東京農工大学
福島 百華	研究協力員	東京農工大学
吉田 彩乃	研究協力員	東京農工大学



# 業 績



## 【原著論文】

01. Junya Uchida, Shingo Takegawa, Soshi Ito, Shunsuke Sato, Go Watanabe, Takashi Kato, "Nanostructured liquid-crystalline ion conductors based on linear carbonate moieties: effects of oligooxyethylene and alkylene spacers on self-assembled properties and ionic conductivities", *Molecular Systems Design & Engineering* 2025
02. Takashi Nakamura, Hayato Takayanagi, Masaki Nakahata, Takumi Okubayashi, Hitomi Baba, Yoshiki Ishii, Go Watanabe, Daisuke Tanabe, Tatsuya Nabeshima, "Amide Cyclodextrin That Recognises Monophosphate Anions in Harmony with Water Molecules", *Chemical Science Issue 1*, 2025
03. Shohei Kumagai, Takeru Koguma, Yutaro Arai, Go Watanabe, Hiroyuki Ishii, Jun Takeya, Toshihiro Okamoto, "Phenyl- versus cyclohexyl-terminated substituents: comparative study on aggregated structures and electron-transport properties in n-type organic semiconductors", *Molecular Systems Design & Engineering Issue 1*, 2025
04. Shingo Takegawa, Kazuma Hamaguchi, Eiji Hosono, Shunsuke Sato, Go Watanabe, Junya Uchida, Takashi Kato, "Lithium-ion batteries with fluorinated mesogen-based liquid-crystalline electrolytes: molecular design towards enhancing oxidation stability", *Nanoscale Issue 45*, 2024
05. Masanori Uji, Jumpei Kondo, Chikako Hara-Miyauchi, Saori Akimoto, Rena Haruki, Yoichi Sasaki, Nobuo Kimizuka, Itsuki Ajioka, Nobuhiro Yanai, "In Vivo Optogenetics Based on Heavy Metal-Free Photon Upconversion Nanoparticles", *ADVANCED MATERIALS Volume36, Issue46*
06. Wataru Ishii, Masaaki Fuki, Eman M Bu Ali, Shunsuke Sato, Akio Yamauchi, Bhavesh Parmar, Catherine Helenna Mulyadi, Masanori Uji, Samara Medina Rivero, Go Watanabe, Jenny Clark, Yasuhiro Kobori, and Nobuhiro Yanai, "A Macrocyclic Parallel Dimer Showing Quantum Coherence of Quintet Multiexcitons at Room Temperature", *Journal of the American Chemical Society* 2024, 146, 37,
07. Koki Suzuki, Ryoya Nojiri, Motonori Matsusaki, Takuya Mabuchi, Shingo Kanemura, Kotone Ishii, Hiroyuki Kumeta, Masaki Okumura, Tomohide Saio, Takahiro Muraoka, "Redox-active Chemical Chaperones Exhibiting Promiscuous Binding Promote Oxidative Protein Folding under Condensed Sub-millimolar Conditions", *Chem. Sci.* 2024, 15, 12676
08. Taichi Takasawa, Takashi Matsui, Go Watanabe, Yoshio Kodera, "Molecular dynamics simulations reveal differences in the conformational stability of FtsZs derived from *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis*", *Scientific Reports* 16043 (2024)
09. Ryudai Yokokawa, Chikako Hara-Miyauchi, Itsuki Ajioka, Shingo Maeda, "Mouse Pose Estimation Using Synthetic Dataset Replicating Experimental Environments", *Proc. IEEE ICMA 2024*
10. Tsubura Kuramochi, Yukino Yamashita, Kenta Arai, Shingo Kanemura, Takahiro Muraoka and Masaki Okumura, "Boosting the enzymatic activity of CxxC motif-containing PDI family members", *Chem. Commun.* 2024, 60, 6134
11. Soh Ishikawa, Kazuhisa Yamasumi, Shinya Sugiura, Shunsuke Sato, Go Watanabe, Yun Hee Koo, Shu Seki, Yuya Bando, Yohei Haketa, Hiroshi Shinokubo, Hiromitsu Maeda, "Norcorroles as antiaromatic  $\pi$ -electronic systems that form dimension-controlled assemblies", *Chemical Science Issue 20*, 2024
12. Qiming Liu, Tianyue Zhang, Yuka Ikemoto, Yudai Shinozaki, Go Watanabe, Yuta Hori, Yasuteru Shigeta, Takemi Midorikawa, Koji Harano, Yoshimitsu Sagara, "Grinding - Induced Water Solubility Exhibited by Mechanochromic Luminescent Supramolecular Fibers", *Small Volume20, Issue33*
13. Tomoya Enjou, Shimpei Goto, Qiming Liu, Fumitaka Ishiwari, Akinori Saeki, Taro Uematsu, Yuka Ikemoto, Sora Watanabe, Go Matsuba, Kouichiro Ishibashi, Go Watanabe, Satoshi Minakata, Yoshimitsu Sagara, Youhei Takeda, "Water-Dispersible Donor-Acceptor-Donor  $\pi$ -Conjugated Bolaamphiphiles Enabling Humidity-Responding Luminescence Color Change", *Chemical Communications Issue 27*, 2024

14. Tomoyuki Hamachi, Koki Nishimura, Keita Sakamoto, Yusuke Kawashima, Hironori Kouno, Shunsuke Sato, Go Watanabe, Kenichiro Tateishi, Tomohiro Uesaka, Nobuhiro Yanai, "Triplet dynamic nuclear polarization of pyruvate via supramolecular chemistry", *Chemical Science* (vol. 14), 2023
15. Go Watanabe, Akane Yamazaki, Jun Yoshida, "The Missing Relationship between the Miscibility of Chiral Dopants and the Microscopic Dynamics of Solvent Liquid Crystals: A Molecular Dynamics Study", *Symmetry* (Vol. 15), 2023
16. Yusuke Kawashima, Tomoyuki Hamachi, Akio Yamauchi, Koki Nishimura, Yuma Nakashima, Saiya Fujiwara, Nobuo Kimizuka, Tomohiro Ryu, Tetsu Tamura, Masaki Saigo, Ken Onda, Shunsuke Sato, Yasuhiro Kobori, Kenichiro Tateishi, Tomohiro Uesaka, Go Watanabe, Kiyoshi Miyata, Nobuhiro Yanai, "Singlet fission as a polarized spin generator for biological nuclear hyperpolarization", *Nature Communications* (Vol. 14), 2023
17. Noriyuki Uchida, Yunosuke Ryu, Yuichiro Takagi, Ken Yoshizawa, Kotono Suzuki, Yasutaka Anraku, Itsuki Ajioka, Naofumi Shimokawa, Masahiro Takagi, Norihisa Hoshino, Tomoyuki Akutagawa, Teruhiko Matsubara, Toshinori Sato, Yuji Higuchi, Hiroaki Ito, Masamune Morita, Takahiro Muraoka, "Endocytosis-like Vesicle Fission Mediated by a Membrane-Expanding Molecular Machine Enables Virus Encapsulation for in vivo Delivery", *Journal of the American Chemical Society* (Vol. 145), 2023
18. Keiko Hiratsuka, Tatsuya Muramatsu, Takuya Seki, Christoph Weder, Go Watanabe, Yoshimitsu Sagara, "Tuning the mechanoresponsive luminescence of rotaxane mechanophores by varying the stopper size", *Journal of Materials Chemistry C* (Vol. 11), 2023
19. Yoshika Hara, Atsuya Yaguchi, Hirotsugu Hiramatsu, Takahiro Muraoka, "ROS-Triggered Gel-Sol Transition and Kinetics-Controlled Cargo Release by Methionine-Containing Peptides", *ChemBioChem* (Vol. 23), 2022
20. Shunsuke Okada, Yosuke Matsumoto, Masaki Okumura, Takahiro Muraoka, "Oxidative Protein Folding Promotion by Imidazolyl-Conjugated Thiol", *Chemistry Letters* (Vol. 52), 2023
21. Yuya Ohno, Chikako Nakajima, Itsuki Ajioka, Takahiro Muraoka, Atsuya Yaguchi, Teppei Fujioka, Saori Akimoto, Misaki Matsuo, Ahmed Lotfy, Sayuri Nakamura, Vicente Herranz-Pérez, José Manuel García-Verdugo, Noriyuki Matsukawa, Naoko Kaneko, Kazunobu Sawamoto, "Amphiphilic peptide-tagged N-cadherin forms radial glial-like fibers that enhance neuronal migration in injured brain and promote sensorimotor recovery", *Biomaterials* (Vol. 294), 2023
22. Takashi Matsui, Eiji Kojitani, Taichi Takasawa, Arisa Suto, Ami Tamari, Go Watanabe, Yoshio Kodera, "Assessment of inconsistencies in the solvent-accessible surfaces of proteins between crystal structures and solution structures observed by LC-MS", *Biochemical and Biophysical Research Communications* (Vol. 640), 2022
23. Takeshi Serizawa, Saeko Yamaguchi, Moe Amitani, Sawa Ishii, Hiromi Tsuyuki, Yukiko Tanaka, Toshiki Sawada, Izuru Kawamura, Go Watanabe, Masaru Tanaka, "Alkyl chain length-dependent protein nonadsorption and adsorption properties of crystalline alkyl  $\beta$ -celluloside assemblies", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* (Vol. 220), 2022
24. Hayato Nishino, Mai Kitamura, Shunsuke Okada, Ryosuke Miyake, Masaki Okumura, Takahiro Muraoka, "Cysteine-Based Protein Folding Modulators for Trapping Intermediates and Misfolded Forms", *RSC Advances* (Issue 12) 26658-26664, 2022
25. G. Takamatsu, Y. Manome, J-S. Lee, K. Toyama, T. Hayakawa, C. Hara-Miyauchi, M. Hasegawa-Ogawa, C. Katagiri, T. Kondo, H. James Okano, M. Matsushita, "Generation of four iPSC lines from a family harboring a 1p36-35 haplotype linked with bipolar disorder and recurrent depressive disorder: Three-generation patients and a healthy sibling", *Stem Cell Research* (Vol.64)102915, 2022
26. Yuichiro Takagi, Noriyuki Uchida, Yasutaka Anraku, Takahiro Muraoka, "Stabilization of bicelles using metal-binding peptide for extended blood circulation", *Chemical Communications* (Vol.58)5164-5167, 2022

27. Atsuya Yaguchi, Moi Oshikawa, Go Watanabe, Hirotsugu Hiramatsu, Noriyuki Uchida, Chikako Hara, Naoko Kaneko, Kazunobu Sawamoto, Takahiro Muraoka, Itsuki Ajioka, "Efficient protein incorporation and release by a jigsaw-shaped self-assembling peptide hydrogel for injured brain regeneration", *Nature Commun* (Vol. 12), 2021
28. Jindan Sheng, Susumu Kohno, Nobuhiro Okada, Nobuyuki Okahashi, Kana Teranishi, Fumio Matsuda, Hiroshi Shimizu, Paing Linn, Naoko Nagatani, Minako Yamamura, Kenichi Harada, Shin-ichi Horike, Hiroshi Inoue, Seiji Yano, Sharad Kumar, Shunsuke Kitajima, Itsuki Ajioka, Chiaki Takahashi, "Treatment of Retinoblastoma 1-Intact Hepatocellular Carcinoma With Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Combination Therapy", *Hepatology* (Vol. 74, No. 4), 2021

### 【総説・概論】

01. Atsuya Yaguchi, Hirotsugu Hiramatsu, Atsuya Ishida, Mio Oshikawa, Itsuki Ajioka, Takahiro Muraoka, "Hydrogel-Stiffening and Non-Cell Adhesive Properties of Amphiphilic Peptides with Central Alkylene Chains", *Chem Eur J* (Vol. 27, No. 36), 2021
02. 味岡 逸樹, 村岡 貴博, "超分子ペプチドゲルの分子設計と分子集合体医薬への応用", *細胞* (vol. 56), 2024
03. Takashi Kato, Junya Uchida, Yoshiki Ishii, Go Watanabe, "Aquatic Functional Liquid Crystals: Design, Functionalization, and Molecular Simulation", *Advanced Science* (vol. 11), 2023
04. Takahiro Muraoka, Tomohide Saio, Masaki Okumura, "Biophysical Elucidation of Neural Network and Chemical Regeneration of Neural Tissue", *Biophysics and Physicobiology* (Vol.19), 2022
05. 村岡貴博, "亜急性期脳梗塞治療効果を有するジグソー型超分子ペプチドゲル", *月刊バイオインダストリー* (Vol.39), 2022
06. 内田紀, 村岡貴博, "加速する脳再生治療", *月刊化学* (Vol.77), 2022

### 【口頭発表】

1. 關 拓和, 篠崎 雄大, 佐藤 俊輔, 伊藤 良将, 竹谷

純一, 岡本 敏宏, 渡辺 豪  
機械学習と分子シミュレーションを用いた有機半導体の精緻な集合体構造予測  
日本化学会第 105 春季年会, 2025 年 03 月, 関西大学

2. 石橋 広一朗, 杉浦 開, 芹澤 武, 石井 良樹, 渡辺 豪  
アルキル化セルロース集合体に対する生体分子吸着現象の分子動力学シミュレーション  
日本化学会第 105 春季年会, 2025 年 03 月, 関西大学
3. 馬場ひとみ, 菱田真史, 石井良樹, 渡辺豪  
低分子有機化合物によるタンパク質の構造安定性変化の分子動力学的研究  
第 47 回日本分子生物学会年会, 2024 年 11 月, 福岡
4. 石橋広一朗, 石井佐和, 露木弘美, 芹澤武, 石井良樹, 渡辺豪  
結晶性セルロース集合体に対する生体分子吸着現象の分子動力学シミュレーション  
第 47 回日本分子生物学会年会, 2024 年 11 月, 福岡
5. 味岡 逸樹  
自己集合性ペプチド JigSAP による分子集合体治療への展開  
第 97 回日本生化学会大会, 2024 年 11 月, 横浜
6. 鈴木洗希, 野尻涼矢, 齋尾智英, 奥村正樹, 村岡貴博  
酸化還元酵素模倣分子によるタンパク質フォールディング促進  
第 97 回日本生化学会大会, 2024 年 11 月, 横浜
7. 馬場ひとみ, 菱田真史, 石井良樹, 渡辺豪  
分子動力学計算を用いたタンパク質の添加物による熱力学的安定性変化の機構解明  
日本化学会秋季事業 第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024, 2024 年 10 月, 東京
8. 清水基加, 村岡貴博  
不可逆的に温度応答する超分子ペプチドゲルの開発  
第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024, 2024 年 10 月, 東京
9. 山下有希乃, 熊代宗弘, 松崎元紀, 齋尾智英, 奥村正樹, 村岡貴博  
機能性相分離材料の開発とタンパク質フォールディングへの応用  
第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024, 2024 年 10 月, 東京

10. 鈴木洗希, 野尻涼矢, 齋尾智英, 奥村正樹, 村岡貴博  
寛容的にタンパク質を認識するチオール化合物による凝集抑制とフォールディング促進  
第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024, 2024 年 10 月, 東京
11. 岩崎彩花, 内田紀之, 村岡貴博  
自己集合性ペプチド脂質を利用した光破裂リポソームの開発  
第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024, 2024 年 10 月, 東京
12. 石坂龍, 内田紀之, 奥村正樹, 村岡貴博  
ペプチド受容体の自己集合により誘導される構造安定リン脂質チューブ  
第 14 回 CSJ 化学フェスタ, 2024 年 10 月, 東京
13. 佐藤俊輔, Barun Dhara, 宮島大吾, 渡辺豪  
有機結晶の構造予測に向けた“お椀型”分子の集合体構造に対する分子動力学シミュレーション  
日本化学会秋季事業 第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024, 2024 年 10 月, 東京
14. 關拓和, 篠崎雄大, 佐藤俊輔, 伊藤良将, 竹谷純一, 岡本敏宏, 渡辺豪  
機械学習と分子シミュレーションによる有機半導体の精緻な結晶構造予測  
日本化学会秋季事業 第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024, 2024 年 10 月, 東京
15. 指方万智, 新田海統, 相良剛光, 石井良樹, 渡辺豪  
分子動力学計算を用いた超分子メカノフォアの自由エネルギー解析  
日本化学会秋季事業 第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024, 2024 年 10 月, 東京
16. 喜多村真衣, 奥村正樹, 齋尾智英, 村岡貴博  
ジスルフィド基を有する界面活性剤の開発と高濃度の酸化的タンパク質フォールディングへの応用  
第 14 回 CSJ 化学フェスタ (2024), 2024 年 10 月, 東京
17. 佐藤俊輔, 木村僚, 齊藤尚平, 渡辺豪  
分子動力学シミュレーションを用いた羽ばたく分子 FLAP の集合構造の解明  
第 73 回高分子討論会, 2024 年 09 月, 新潟
18. 近藤詩織, 内田紀之, 村岡貴博  
自己集合性ペプチドファイバーを用いた液液相分離ドロプレットの安定化と光制御  
第 73 回高分子討論会, 2024 年 09 月, 新潟
19. 石橋広一郎, 石井佐和, 露木弘美, 芹澤武, 石井良樹, 渡辺豪  
分子動力学シミュレーションによる結晶性セルロース集合体の生体分子吸着メカニズム解明  
第 73 回高分子討論会, 2024 年 09 月, 新潟
20. 馬場ひとみ, 菱田真史, 石井良樹, 渡辺豪  
分子動力学計算を用いた添加分子によるタンパク質の熱力学的安定性変化の機構解明  
第 73 回高分子討論会, 2024 年 09 月, 新潟
21. 指方万智, 新田海統, 相良剛光, 石井良樹, 渡辺豪  
分子動力学計算を用いたカタナン型・ロタキサン型超分子メカノフォアの自由エネルギー解析  
第 73 回高分子討論会, 2024 年 09 月, 新潟
22. 佐藤俊輔, Barun Dhara, 宮島大吾, 渡辺豪  
お椀型分子が形成する集合体構造に対する分子動力学シミュレーションによる構造安定性の比較解析  
第 85 回応用物理学会秋季学術講演会, 2024 年 09 月, 新潟
23. 關拓和, 篠崎雄大, 佐藤俊輔, 伊藤良将, 竹谷純一, 岡本敏宏, 渡辺豪  
機械学習による有機半導体の充填構造予測  
第 85 回応用物理学会秋季学術講演会, 2024 年 09 月, 新潟
24. 篠崎雄大, 關拓和, 佐藤俊輔, 伊藤良将, 竹谷純一, 岡本敏宏, 渡辺豪  
計算科学と機械学習に立脚した有機半導体結晶の高効率かつ高精度な結晶構造予測  
第 85 回応用物理学会秋季学術講演会, 2024 年 09 月, 新潟
25. 篠崎雄大, 關拓和, 佐藤俊輔, 伊藤良将, 竹谷純一, 岡本敏宏, 渡辺豪  
計算科学・情報科学による高精度かつ高速な有機半導体の集合体構造予測  
第 73 回高分子討論会, 2024 年 09 月, 新潟
26. Keita Mori, Takahiro Muraoka  
Copper stress to folding progress: Metal-responsive promotion of oxidative protein folding by ligand-tethering disulfide compounds  
錯体化学会第 74 回討論会, 2024 年 09 月, 岐阜
27. 鈴木洗希, 野尻涼矢, 齋尾智英, 村岡貴博  
タンパク質認識部位を有するチオール化合物の酸化的フォールディング促進効果  
第 18 回バイオ関連化学シンポジウム, 2024 年 09 月, 筑波

28. 内田紀之, 石坂龍, 河北杏樹, 奥村正樹, 村岡貴博  
リン脂質膜上における相分離ドメイン制御を基盤とした構造安定リン脂質チューブの設計  
第 18 回バイオ関連化学シンポジウム, 2024 年 09 月, 筑波
29. 喜多村真衣, 奥村正樹, 齋尾智英, 村岡貴博  
高濃度条件で酸化的タンパク質フォールディングを促進する超分子材料の開発とその作用機序の理解  
第 18 回バイオ関連化学シンポジウム, 2024 年 09 月, 筑波
30. 佐藤俊輔, 木村僚, 齊藤尚平, 渡辺豪  
分子動力学計算による羽ばたく分子 FLAP の分子構造と集合構造の相関関係解明  
2024 年日本液晶学会討論会, 2024 年 09 月, 富山
31. 喜多村真衣, 奥村正樹, 齋尾智英, 村岡貴博  
疎水性部位を付与したチオール化合物の新規開発と高濃度タンパク質のリフォールディング促進  
生体機能関連化学部会若手の会 第 35 回 サマースクール, 2024 年 07 月, 広島
32. Koki Suzuki, Ryoya Nojiri, Tomohide Saio, Takahiro Muraoka  
Development of supramolecular micelles promoting oxidative protein folding under a crowded environment  
IUPAB2024, 2024 年 06 月, 京都
33. Yukino Yamashita, Munehiro Kumashiro, Tomohide Saio, Takahiro Muraoka  
酸化還元活性な液液相分離材料による酸化的蛋白質フォールディング促進  
IUPAB2024, 2024 年 06 月, 京都
34. Mai Kitamura, Takahiro Muraoka  
Development of supramolecular micelles promoting oxidative protein folding under a crowded environment  
IUPAB2024, 2024 年 06 月, 京都
35. 矢口敦也, 味岡逸樹, 朴三用, 村岡貴博  
細胞外マトリクスを機能模倣した低分子ペプチドゲル化剤の開発と網膜組織長期立体培養への応用  
第 50 回生体分子科学討論会, 2024 年 06 月, 横浜
36. 森圭太, 村岡貴博  
Metal Stress to Folding Progress: Metal-responsive Synthetic Modulator of Oxidative Protein Folding  
Korea-Japan International Symposium on Protein Science (Joint Conference), 2024 年 06 月, 札幌
37. 森圭太, 齋尾智英, 村岡貴博  
Artificial catalysts and modulators for oxidative protein folding based on synthetic chemistry  
第 24 回日本蛋白質科学会年会, 2024 年 06 月, 札幌
38. 村岡貴博  
機能的相分離材料の人工構築  
第 24 回日本蛋白質科学会年会, 2024 年 06 月, 札幌
39. 山下有希乃, 熊代宗弘, 齋尾智英, 村岡貴博  
酸化還元活性な液液相分離材料による酸化的蛋白質フォールディング促進  
第 24 回日本蛋白質科学会年会, 2024 年 06 月, 札幌
40. 喜多村真衣, 村岡貴博  
分子クラウディング環境下での超分子ミセルによる酸化的フォールディング促進  
第 24 回日本蛋白質科学会年会, 2024 年 06 月, 札幌
41. 矢口敦也, 齋尾智英, 味岡逸樹, 村岡貴博  
構造解析を基盤とした高強度超分子ペプチドゲルとその選択的分解剤の開発  
第 73 回高分子学会年次大会, 2024 年 06 月, 仙台
42. 吉澤憲, 内田紀之, 村岡貴博  
膜変形 of 材料科学(1): 片側膜伸長分子機械の開発と膜変形操作への応用  
第 73 回高分子学会年次大会, 2024 年 06 月, 仙台
43. 内田紀之, 石坂龍, 河北杏樹, 奥村正樹, 村岡貴博  
膜変形 of 材料科学(2): ペプチド受容体の自己集合により誘導される構造安定リン脂質膜チューブ  
第 73 回高分子学会年次大会, 2024 年 06 月, 仙台
44. 清水基加, 内田紀之, 付若瀛, 村岡貴博  
温度に対して不可逆的に応答する超分子ペプチドゲル  
第 73 回高分子学会年次大会, 2024 年 06 月, 仙台
45. 鈴木洗希, 野尻涼矢, 齋尾智英, 村岡貴博  
タンパク質の凝集抑制効果と酸化的フォールディング促進効果を併せ持つチオール化合物の開発  
第 73 回高分子学会年次大会, 2024 年 06 月, 仙台

46. 鈴木洗希, 野尻涼矢, 齋尾智英, 村岡貴博  
タンパク質認識特性の制御と酸化的フォールディング促進  
第 21 回 ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム, 2024 年 06 月, 京都
47. 森圭太, 村岡貴博  
ジスルフィド架橋型環状ポリアミンの金属錯体形成による酸化的タンパク質フォールディング促進  
第 21 回 ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム, 2024 年 06 月, 京都
48. Keita Mori, Takahiro Muraoka  
Disulfide-bridged Cyclic Polyamines for Metal-dependent Promotion of Oxidative Protein Folding  
The 18th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry (ISMSC 2024), 2024 年 05 月, Hangzhou China
49. Atsuya Yaguchi, Itsuki Ajioka, Tomohide Saio, Takahiro Muraoka  
3次元組織培養に向けたジグソー型自己集合性ペプチドの強度向上と選択的分解性  
The 3rd International Symposium on Biofunctional Chemistry (ISBC2024), 2024 年 04 月, 名古屋
50. Keita Mori, Takahiro Muraoka  
金属結合環状ポリアミンを有するジスルフィド化合物による酸化的タンパク質フォールディング促進  
The 3rd International Symposium on Biofunctional Chemistry (ISBC2024), 2024 年 04 月, 名古屋
51. Mai Kitamura, Tomohide Saio, Takahiro Muraoka  
チオール基を有する合成ミセルによる高濃度条件での酸化的タンパク質フォールディング促進  
The 3rd International Symposium on Biofunctional Chemistry (ISBC2024), 2024 年 04 月, 名古屋
52. Takahiro Muraoka  
タンパク質導入自己集合性ペプチドによる損傷脳の再生  
Pre-symposium of ISBC2024 in Nara, 2024 年 04 月, 奈良
53. 吉澤 憲, 内田 紀之, 村岡 貴博  
可視光に应答して膜融合を発現するリボソームの開発と細胞内物質輸送への応用  
日本薬学会第 144 年会, 2024 年 03 月, 横浜
54. 原 良佳, 矢口 敦也, 平松 弘嗣, 村岡 貴博  
超分子ペプチドゲルのゾル化転移速度を合理的に制御する分子設計  
日本薬学会第 144 年会, 2024 年 03 月, 横浜
55. 内田 紀之, 石坂 龍, 河北 杏樹, 奥村 正樹, 村岡 貴博  
ペプチド受容体の自己集合により誘導される熱力学的安定なリン脂質膜チューブ  
日本薬学会第 144 年会, 2024 年 03 月, 横浜
56. 矢口 敦也, 味岡 逸樹, 村岡 貴博  
選択的分解能を持つ高強度超分子ペプチドゲルの開発と三次元組織培養への応用  
日本薬学会第 144 年会, 2024 年 03 月, 横浜
57. 森 圭太, 齋尾 智英, 村岡 貴博  
環状ポリアミン誘導体の金属配位によるタンパク質凝集抑制と酸化的フォールディング促進  
日本薬学会第 144 年会, 2024 年 03 月, 横浜
58. 村岡 貴博  
損傷脳機能回復を促す自己集合ペプチド分子技術  
日本薬学会第 144 年会「中分子創薬に資する次世代分子技術」, 2024 年 03 月, 横浜
59. 村岡 貴博  
レドックス制御によるタンパク質フォールディング促進  
日本薬学会第 144 年会「構造薬科学 –“分子”構造を見る、知る、操る–」, 2024 年 03 月, 横浜
60. 喜多村 真衣, 村岡 貴博  
ミセル形成チオール化合物による高濃度でのタンパク質フォールディング促進  
日本化学会第 104 春季年会, 2024 年 03 月, 船橋
61. 鈴木 洗希, 野尻 涼矢, 齋尾 智英, 村岡 貴博  
寛容なタンパク質認識特性を持つ酸化的フォールディング促進剤の開発  
日本化学会第 104 春季年会, 2024 年 03 月, 船橋
62. 原 良佳, 矢口 敦也, 平松 弘嗣, 村岡 貴博  
メチオニン含有ペプチドでのゲルゾル転移と物質放出速度制御  
日本化学会第 104 春季年会, 2024 年 03 月, 船橋
63. Keita Mori, Takahiro Muraoka  
環状ポリアミンリガンドを有するチオール化合物を用いるタンパク質フォールディング  
日本化学会第 104 春季年会, 2024 年 03 月, 船橋



64. 渡辺 豪  
機能性ソフトマテリアルの構造・物性解明: 計算科学とデータ科学によるアプローチ  
日本化学会第 104 春季年会, 2024 年 03 月, 千葉
65. 山下 有希乃, 三浦 恵理香, 馬淵 拓哉, 村岡 貴博  
酸化還元活性を付与した液液相分離材料によるタンパク質フォールディング促進  
日本化学会第 104 春季年会, 2024 年 03 月, 船橋
66. 樋口 元気, 内田 紀之, 村岡 貴博  
液-液相分離を安定化するグラフトポリマーの開発と生体分子の高感度検出  
日本化学会第 104 春季年会, 2024 年 03 月, 船橋
67. 内田 紀之, 笠 勇之助, 松原 輝彦, 佐藤 智典, 安楽 泰孝, 村岡 貴博  
ウイルスなどの巨大生体高分子の高効率封入・無毒化を可能にする膜変形リポソーム  
日本化学会第 104 春季年会, 2024 年 03 月, 船橋
68. 矢口 敦也, 味岡 逸樹, 村岡 貴博  
生体組織の立体培養と回収を可能にする高強度と選択的分解性を兼ね備えた超分子ペプチドゲルの開発  
日本化学会第 104 春季年会, 2024 年 03 月, 船橋
69. Shiori Takayama, Saori Akimoto, Atsuya Yaguchi, Takahiro Muraoka, Chikako Hara-Miyauchi, Itsuki Ajioka  
組織培養用ゲルの粘弾性制御と網膜組織培養への応用  
第 46 回日本分子生物学会年会, 2023 年 12 月, 神戸
70. 喜多村 真衣, 村岡 貴博  
高濃度タンパク質の酸化的フォールディングを促進する両親媒性チオール化合物の開発  
第 46 回日本分子生物学会年会, 2023 年 12 月, 神戸
71. 味岡 逸樹  
脳梗塞後の血管新生を促進する超分子ペプチドゲルの分子設計と開発  
第 46 回日本分子生物学会年会, 2023 年 12 月, 神戸
72. 佐藤 俊輔, Barun Dhara, 宮島 大吾, 渡辺 豪  
分子動力学シミュレーションを用いた有機結晶の構造安定性評価  
第 37 回 分子シミュレーション討論会, 2023 年 12 月, 福井
73. 石橋 広一朗, 石井 佐和, 露木 弘美, 芹澤 武, 渡辺 豪  
分子動力学計算による結晶性セルロース集合体の生体分子吸着特性の解析  
第 37 回 分子シミュレーション討論会, 2023 年 12 月, 福井
74. 喜多村 真衣, 村岡 貴博  
疎水性空間を有する酸化的タンパク質フォールディング促進剤の開発  
第 45 回バイオマテリアル学会大会, 2023 年 11 月, 神戸
75. 吉澤 憲, 内田 紀之, 村岡 貴博  
光応答性膜融合ベシクルの開発と細胞内物質輸送への応用  
第 45 回バイオマテリアル学会大会, 2023 年 11 月, 神戸
76. 近藤 詩織, 内田 紀之, 村岡 貴博  
光選択的な液液相分離ドロプレットの安定性制御を可能にする自己集合性ペプチドファイバーの開発  
第 45 回バイオマテリアル学会大会, 2023 年 11 月, 神戸
77. 原 良佳, 矢口 敦也, 平松 弘嗣, 村岡 貴博  
メチオニン含有ペプチドのゲルゾル転移と物質放出の速度制御  
第 45 回バイオマテリアル学会大会, 2023 年 11 月, 神戸
78. 山下 有希, 三浦 恵理香, 馬淵 拓哉, 村岡 貴博  
液液相分離を用いた熱による酸化的タンパク質フォールディング促進  
第 45 回バイオマテリアル学会大会, 2023 年 11 月, 神戸
79. 矢口 敦也, 内田 紀之, 味岡 逸樹, 村岡 貴博  
成長因子徐放性を有する超分子ゲル化ペプチドの開発と亜急性期脳梗塞治療応用  
第 45 回バイオマテリアル学会大会, 2023 年 11 月, 神戸
80. Itsuki Ajioka  
損傷脳再生のための超分子バイオマテリアル  
The 10th FAOPS (Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies) Congress, 2023 年 11 月, 韓国
81. 村岡 貴博  
損傷脳を再生する自己集合性ペプチド材料  
第 96 回日本生化学会大会, 2023 年 10 月, 福岡
82. 篠崎 雄大, 佐藤 俊輔, 關 拓和, 伊藤 良将, 竹谷 純一, 岡本 敏宏, 渡辺 豪  
計算科学を用いた p 型有機半導体の集合体構造予測  
第 13 回 CSJ 化学フェスタ, 2023 年 10 月, 東京

83. 馬場 ひとみ, 菱田 真史, 渡辺 豪  
タンパク質の熱変性ダイナミクスに関する分子動力的研究  
第 13 回 CSJ 化学フェスタ, 2023 年 10 月, 東京  
質膜の作成と膜曲率認識タンパク質の単分子観察への応用  
日本化学会第 103 回春季年会, 2023 年 03 月, 野田
84. 矢口 敦也, 内田 紀之, 平松 弘嗣, 味岡 逸樹, 村岡 貴博  
螺旋構造形成により生体接着制御する新規自己集合性ペプチドの開発と応用  
第 13 回 CSJ 化学フェスタ 2023, 2023 年 10 月, 東京
85. Go Watanabe  
有機結晶の挙動と構造を予測するための計算科学的手法  
The 6th International Conference on Molecular Simulation, 2023 年 10 月, 台湾
86. Noriyuki Uchida, Yuichiro Takagi, Takahiro Muraoka  
超分子ナノシートの開発と血中投与への応用  
第 72 回高分子学会年次大会, 2023 年 05 月, 群馬
87. 内田 紀之, 笠 勇之助, 松原 輝彦, 佐藤 智典, 安楽 泰孝, 村岡 貴博  
生体高分子の高効率封入を可能にする光応答性膜変形技術と *in vivo* フェージディスプレイ法への応用  
日本薬学会 143 回年会, 2023 年 03 月, 札幌
88. 味岡 逸樹  
蛋白質の生体内局所放出ダイナミクス制御と脳梗塞治療への展開  
日本化学会, 2023 年 03 月, 野田
89. 村岡 貴博  
速度論効果を利用する多段階蛋白質フォールディング促進  
日本化学会第 103 回春季年会, 2023 年 03 月, 野田
90. 吉澤 憲, 内田 紀之, 村岡 貴博  
リボソーム膜の融合を誘導する膜収縮分子機械の開発と細胞内送達技術への応用  
日本化学会第 103 回春季年会, 2023 年 03 月, 野田
91. 内田 紀之, 笠勇之助, 松原輝彦, 佐藤智典, 安楽泰孝, 村岡貴博  
生体高分子の高効率封入を可能にする光応答性膜変形技術と *in vivo* フェージディスプレイ法への応用  
日本化学会第 103 回春季年会, 2023 年 03 月, 野田
92. 石坂龍、河北杏樹、内田紀之、村岡貴博  
自己集合性ペプチドにより誘導されるチューブ状リン脂
93. 矢口敦也, 内田紀之, 味岡逸樹, 村岡貴博  
超分子らせんファイバーを形成するペプチドの開発と生体接着性光制御  
日本化学会第 103 回春季年会, 2023 年 03 月, 野田
94. 喜多村真衣, 村岡貴博  
チオール基近傍の電荷がジスルフィド結合を含むタンパク質の天然構造形成促進へ与える影響  
日本化学会第 103 回春季年会, 2023 年 03 月, 野田
95. 岡田隼輔, 奥村正樹, 村岡貴博  
酵素匹敵活性を持つタンパク質フォールディング促進剤の開発  
日本化学会第 103 回春季年会, 2023 年 03 月, 野田
96. 山下有希乃, 三浦恵理香, 馬淵拓哉, 村岡貴博  
タンパク質フォールディング促進機能を有する液液相分離材料の開発  
日本化学会第 103 回春季年会, 2023 年 03 月, 野田
97. 味岡逸樹  
損傷脳の潜在的再生能力を探る  
日本解剖学会, 2023 年 03 月, 仙台
98. 村岡貴博  
膜変形分子機械の開発と生体内輸送への応用  
令和 4 年度東北地区先端高分子セミナー, 2023 年 03 月, 仙台
99. 村岡貴博  
損傷脳回復のための機能的なポリペプチドの自己集合  
ZOOMinar series on “Molecular Basis of Proteinopathies”, 2023 年 02 月, オンライン
100. Noriyuki Uchida, Yuichiro Takagi, Takahiro Muraoka  
ペプチドを基盤とする界面活性剤の自己集合を利用したリン脂質ナノシートの開発  
Gordon Research Conference, 2023 年 01 月, USA
101. 味岡逸樹  
脳梗塞の再生医療を目指した超分子ペプチドゲル開発  
第1回 発動分子科学サロン, 2022 年 12 月, 横浜

102. Shunsuke Sato, Barun Dhara, Daigo Miyajima, Go Watanabe  
分子動力学シミュレーションによる有機結晶の構造予測  
The 17th Pacific Polymer Conference, 2022 年 12 月, ブリ  
スベン  
第 12 回 CSJ 化学フェスタ, 2022 年 10 月, 東京
103. 味岡逸樹  
脳梗塞に対する分子集合体医薬の開発  
ISN-APSN 2nd Online School "Modelling Brain  
Disorders", 2022 年 12 月, オンライン  
112. 原良佳, 味岡逸樹, 村岡貴博  
自己集合性ペプチドの親水部変換によるバイオ機能制  
御  
第 12 回 CSJ 化学フェスタ 2022, 2022 年 10 月, 東京
104. 味岡逸樹  
脳梗塞後の血管新生を促進する超分子ペプチドゲルの  
分子設計と開発  
第 44 回日本分子生物学会年会, 2022 年 12 月, 千葉  
113. 吉澤憲, 内田紀之, 村岡貴博  
膜融合を発現する分子機械を用いた光応答性ベシクル  
の開発と応用  
第 12 回 CSJ 化学フェスタ 2022, 2022 年 10 月, 東京
105. 原央子  
細胞外マトリックスとしての超分子生体材料を用いた脳  
梗塞モデルマウスの脳再生  
第 44 回日本分子生物学会年会, 2022 年 11 月, 千葉  
114. 味岡逸樹  
仕事と家庭の関係を相互排他的から相乗包括的にする  
挑戦  
第 81 回日本癌学会学術総会, 2022 年 09 月, 横浜
106. 矢口敦也, 平松弘嗣, 味岡逸樹, 村岡貴博  
高次構造転移特性を有する自己集合性ペプチドの開発  
と亜急性期脳梗塞治療への応用  
第 31 回ポリマー材料フォーラム, 2022 年 11 月, 東京  
115. 味岡逸樹  
超分子ペプチドゲルを用いた損傷脳再生  
第 60 回日本生物物理学会年会, 2022 年 09 月, 函館
107. 味岡逸樹  
異分野融合が推進するバイオマテリアルの新展開  
第 95 回日本生化学会大会, 2022 年 11 月, 名古屋  
116. Go Watanabe  
自己組織化ソフトマテリアルの分子動力的研究  
OLC2021 Satelite Workshop, 2022 年 09 月, 名護
108. Atsuya Yaguchi, Hirotsugu Hiramatsu, Itsuki Ajioka,  
Takahi Muraoka  
ヘリックスからストランドへ構造転移し損傷脳回復を可能  
にするゲル形成ペプチドの開発  
The 16th Asian Textile Conference (ATC-16), 2022 年 10  
月, オンライン  
117. Shunsuke Sato, Barun Dhara, Daigo Miyajima, Go  
Watanabe  
分子動力学シミュレーションによる有機結晶の構造予測  
OLC2021 Satelite Workshop, 2022 年 09 月, 名護
109. 喜多村真衣, 村岡貴博  
酸化的タンパク質フォールディングを促進するチオール  
化合物の開発と電荷効果  
第 12 回 CSJ 化学フェスタ 2022, 2022 年 10 月, 東京  
118. 關拓和, 竹谷純一, 岡本敏宏, 渡辺豪  
分子動力学計算による有機半導体が示す構造相転移の  
再現  
第 83 回応用物理学会秋季学術講演会, 2022 年 09 月,  
仙台
110. 石井佐和, 西村達也, 前田勝浩, 渡辺豪  
外部刺激応答性らせん高分子の構造安定性に関する分  
子動力的研究  
第 12 回 CSJ 化学フェスタ, 2022 年 10 月, 東京  
119. 新田海統, 庄子良晃, 福島孝典, 渡辺豪  
高秩序・高配向性を有するトリプチセン薄膜の分子動力  
学シミュレーション  
第 83 回応用物理学会秋季学術講演会, 2022 年 09 月,  
仙台
111. 關拓和, 竹谷純一, 岡本敏宏, 渡辺豪  
有機半導体分子が示す結晶多形を再現する分子動力  
学計算手法の確立  
120. 伊藤良将, 佐藤俊輔, 關拓和, 竹谷純一, 岡本敏宏,  
渡辺豪  
有機半導体結晶の高精度な構造予測手法の開発  
第 83 回応用物理学会秋季学術講演会, 2022 年 09 月,  
仙台

121. 佐藤俊輔, Barun Dhara, 宮島大吾, 渡辺豪  
分子動力学シミュレーションによる有機結晶の構造予測  
第 83 回応用物理学会秋季学術講演会, 2022 年 09 月, 仙台
122. 栗原三朗, 佐藤俊輔, 西川浩矢, 荒岡史人, 渡辺豪  
強誘電ネマチック液晶の微視的挙動に関する分子動力学的研究  
2022 年 日本液晶学会討論会, 2022 年 09 月, オンライン
123. 村岡貴博, 岡田隼輔, 奥村正樹  
多段階反応システムによるタンパク質フォールディング促進  
第 16 回バイオ関連化学シンポジウム, 2022 年 09 月, 名古屋
124. Noriyuki Uchida, Ryu Yunosuke, Teruhiko Matsubara, Toshinori Sato, Yasutaka Anraku, Takahiro Muraoka  
巨大な生体高分子の効率的な包含を可能にする膜拡張分子機械によるエンドサイトーシス様小胞分裂  
第 71 回高分子討論会, 2022 年 09 月, 札幌
125. 露木弘美, 上田智也, 西村慎之介, 塩本昌平, 村上大樹, 田中賢, 渡辺豪  
生体親和性ポリマーブラシへのタンパク質吸着挙動に関する分子動力学的研究  
第 71 回高分子討論会, 2022 年 09 月, 札幌"
126. 石井佐和, 露木弘美, 芹澤武, 渡辺豪  
分子動力学計算による結晶性セルロース集合体に対するタンパク質の吸着ダイナミクス解明  
第 71 回高分子討論会, 2022 年 09 月, 札幌
127. 樋口元気, 内田紀之, 村岡貴博  
液液相分離の制御に向けた水溶性ブロックポリマー  
第 71 回高分子討論会, 2022 年 09 月, 札幌
128. 岡田隼輔, 奥村正樹, 村岡貴博  
酵素模倣型酸化的フォールディング促進剤による濃縮環境での多段階触媒システムの実証  
第 71 回高分子討論会, 2022 年 09 月, 札幌
129. 喜多村真衣, 村岡貴博  
チオール化合物への電荷付与が酸化的タンパク質フォールディング促進に与える効果  
第 71 回高分子討論会, 2022 年 09 月, 札幌
130. 矢口敦也, 平松弘嗣, 味岡逸樹, 村岡貴博  
組木型パッキングを構成する両親媒性ペプチドのゲル特性、精密構造解析と脳梗塞治療応用  
第 71 回高分子討論会, 2022 年 09 月, 札幌
131. 野崎真衣, 廣瀬大佑, 西村達也, 石井佐和, 渡辺豪, 前田勝浩  
側鎖に光学活性アミド基を有する対称置換型ポリ(ジフェニルアセチレン)誘導体のコンホメーション変化  
第 71 回高分子討論会, 2022 年 09 月, 札幌
132. Takahiro Muraoka  
細胞外マトリクス模倣生体材料を設計するためのポリペプチドのフォールディングと集合化制御  
Protein Folding, Aggregation, Misfolding Disease, and Disease Crosstalk, 2022 年 09 月, オンライン
133. Itsuki Ajioka, Atsuya Yaguchi, Mio Oshikawa, Go Watanabe, Takahiro Muraoka  
ジグソー型自己組織化ペプチド(JigSAP)ハイドロゲルは、VEGF を効率放出し、脳の再生を促進する  
2022 ISN-APSN Meeting, 2022 年 08 月, ホノルル
134. 露木弘美, 上田智也, 西村慎之介, 塩本昌平, 村上大樹, 田中賢, 渡辺豪  
分子シミュレーションを用いた生体親和性材料へのタンパク質吸着挙動の解明  
第 35 回北里バイオサイエンスフォーラム, 2022 年 08 月, オンライン"
135. 三浦大輝, 渡辺豪  
分子動力学計算によるグルタミンペプチドの自己集合構造の解明  
第 35 回北里バイオサイエンスフォーラム, 2022 年 08 月, オンライン
136. Go Watanabe, Mitsuo Hara, Jun Yoshida  
金属錯体液晶が形成するヘリカルカラムナー液晶の分子動力学的研究  
ILCC2022, 2022 年 07 月, オンライン
137. 味岡逸樹  
JigSAP ペプチドを用いた 脳梗塞の分子集合体医薬の開発  
第 4 回アカデミックフォーラム, 2022 年 07 月, 東京
138. Takahiro Muraoka  
超分子化学からの神経化学  
Neuro2022, 2022 年 07 月, 沖縄

139. Itsuki Ajioka, Takahiro Muraoka, Go Watanabe  
JigSAP (jigsaw-shaped self-assembling peptide)を用いた  
亜急性期脳梗塞の再生治療  
Neuro2022, 2022年06月, 沖縄
140. 矢口敦也, 朝倉哲郎, 内藤晶, 平松弘嗣, 味岡逸樹,  
村岡貴博  
蛋白質の効率的取込と徐放を実現する 超分子ファイバ  
ー形成ペプチドの開発と脳梗塞治療応用  
2022年繊維学会年次大会, 2022年06月, オンライン
141. Noriyuki Uchida, Yunosuke Ryu, Teruhiko Matsubara,  
Toshinori Sato, Yasutaka Anraku, Takahiro Muraoka  
膜拡張分子機械によるエンドサイトーシス様ベシクル分  
裂  
第13回日本生物物理学会 中国四国支部大会, 2022  
年05月, オンライン
142. 矢口敦也, 平松弘嗣, 味岡逸樹, 村岡貴博  
高次構造転移特性を有する自己集合性ペプチドの開発  
と亜急性期脳梗塞治療への応用  
第71回高分子学会年次大会, 2022年05月, オンライン
143. 露木弘美, 上田智也, 西村慎之介, 塩本昌平, 村上大  
樹, 田中賢, 渡辺 豪  
分子動力学シミュレーションを用いた生体親和 性ポリマ  
ーブラシのマイクロダイナミクス解明日本化学  
第102春季年会, 2022年03月, オンライン
144. 石井佐和, 西村達也, 前田勝浩, 渡辺豪  
分子動力学シミュレーションによる外部刺激応答性らせ  
ん高分子の構造解明日本化学  
第102春季年会, 2022年03月, オンライン
145. 河北杏樹, 内田紀之, 村岡貴博リン脂質膜変形分子素  
子の開発(2):チューブ状リン脂質膜の形成を誘導する  
CaRL ペプチドの設計と応用  
日本化学会 第102春季年会(2022), 2022年03月, オ  
ンライン
146. 三浦恵里香, 奥村正樹, 村岡貴博  
液液相分離を利用した酸化的 タンパク質フォールディ  
ング操作  
日本化学会 第102春季年会(2022), 2022年03月, オ  
ンライン
147. 野尻涼矢, 村岡貴博  
凝集 制効果を併せ持った酸化的タンパク質フォールデ  
ィング促進剤の開発  
日本化学会 第102春季年会(2022), 2022年03月, オ  
ンライン
148. 松本陽佑, 松崎元紀, 稲葉謙次, 奥村正樹, 村岡貴博  
芳香族化合物による酸化的タンパク質フォールディング  
促進効果  
日本化学会 第102春季年会(2022), 2022年03月, オ  
ンライン
149. 西野隼人, 三宅亮介, 村岡貴博  
酸化的タンパク質フォールディ ングを操作するポリカチ  
オン化合物の開発  
日本化学会 第102春季年会(2022), 2022年03月, オ  
ンライン
150. 谷口敦也, 平松弘嗣, 味岡逸, 村岡貴博  
高次構造転移特性有するヒドロゲル化ペプチドの開発と  
組織再生への応用  
日本化学会 第102春季年会(2022), 2022年03月, オ  
ンライン
151. 岡田輔, 奥村正樹, 村岡貴博  
生体酵素模倣を指向したタンパク質酸化的フォールディ  
ング促進剤の開発  
日本化学会 第102春季年会(2022), 2022年03月, オ  
ンライン
152. 内田紀之, 村岡貴博  
リン脂質膜変形分子素子の開発(1):光応答性両親媒性  
分子を用いたエンドサイトーシス様ベシクル分裂  
日本化学会 第102春季年会(2022), 2022年03月, オ  
ンライン
153. Go Watanabe, Mitsuo Hara, Jun Yoshida  
Visualizing helical stacking of propeller-shaped  
metallomesogen molecules:a molecular dynamics study,  
Pacifichem 2021, 2021年12月, オンライン
154. Atsuya Yaguchi, Hirotsugu Hiramatsu, Mio Oshikawa,  
Itsuki Ajioka, Takahiro Muraoka  
Development of synthetic amphiphilic peptides with bio-  
functions and stimuli-responses  
Pacifichem 2021, 2021年12月, オンライン
155. Itsuki Ajioka  
Artificial Scaffolds Mimicking The Extracellular  
Environment of Developing Brain,  
the 16th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for  
Neurochemistry(APS), 2021年12月,

156. 味岡逸樹, 村岡貴博, 渡辺豪  
粘弾性を調節した超分子ペプチドゲルの開発と脳梗塞の再生治療  
第4回日本分子生物学会年会, 2021年12月, オンライン
157. 渡辺豪, 關拓和, 石井宏幸, 竹岡純一, 岡本敏宏  
革新的有機半導体分子創製を目指した計算科学的手法の確立  
2021年分子シミュレーション討論会, 2021年11月, 岡山
158. 味岡逸樹, 谷口敦也, 押川未央, 渡辺豪, 村岡貴博  
VEGFを徐放する超分子ペプチドの開発と亜急性期脳梗塞の再生治療  
第43回日本バイオマテリアル学会大会, 2021年11月, 名古屋
159. 矢口敦也, 平松弘嗣, 味岡逸樹, 村岡貴博  
高改構造転移し超分子ゲルを形成する新規自己集合性ペプチドの開発と応用  
第11回CSJ科学フェスタ2021, 2021年10月, オンライン
160. 付若瀛, 内田紀之, 村岡貴博  
二次構造転移を伴う自己集合性ペプチドの開発とゲル形成特性  
第11回CSJ科学フェスタ2021, 2021年10月, オンライン
161. 渡辺豪  
ミュレーションで水圏機能材料における分子の動きを“視る”  
第11回CSJ科学フェスタ2021, 2021年10月, オンライン
162. 關拓和, 渡辺豪, 竹谷純一, 岡本敏宏  
有機半導体分子が示す結晶多形を再現する分子動力学計算法の確立  
第11回CSJ科学フェスタ2021, 2021年10月, オンライン
163. 味岡逸樹, 村岡貴博, 渡辺豪  
超分子ペプチドの設計と脳梗塞の再生治療  
第64回日本神経化学学会大会, 2021年09月, オンライン
164. Go, Watanabe, Mitsuo Hara, Jun Yoshida  
A molecular Dynamics Study of Helical Columnar Liquid Crystals Based on Propeller-Shaped Metallomesogens  
Optics of Liquid Crystals 2021, 2021年09月,
165. 渡辺豪, 栄村弘希, アボットニコラス, 加藤隆史  
生体分子認識部位を持つ両親媒性メンゲンの水面上単分子膜におけるタンパク質吸着の分子動力学シミュレーション  
2021年日本液晶学会討論会, 2021年09月, オンライン
166. 矢口敦也, 平松弘嗣, 味岡逸樹, 村岡貴博  
アルキレン鎖導入ペプチドの超分子ファイバー形態と機能  
日本化学会 生体機能関連化学部会若手の会 第32回サマースクール, 2021年07月,
167. 矢口敦也, 石田敦也, 押川未央, 味岡逸樹, 平松弘嗣, 村岡貴博  
自己集合性ペプチド中央へのアルキレン鎖導入効果  
2021年繊維学会年次大会, 2021年06月,

**【特許】**

- (1) 国内特許出願 6 件  
(2) 国外特許出願 3 件

# 研 究 報 告





# 亜急性期脳梗塞に対する分子集合体医薬の開発

原 央子

## 1. はじめに

損傷した組織の再生において、細胞外マトリックス (ECM) は、細胞間基質接着のみならず分泌タンパク質の吸着/放出や増殖の制御などの様々な役割を担っている。損傷組織へ人工 ECM を埋植することで、修復細胞の足場機能に加えて、修復促進因子の放出源として機能すれば、損傷組織の再生や機能回復に有用と期待される。我々が開発した 11 アミノ酸からなる両親媒性ペプチド JigSAP (Jigsaw-Shaped Self-Assembling Peptide) は、膜貫通タンパク質グリコフォリン A の二量体形成ドメインを模倣した分子設計となっており、ペプチドの疎水面が凹凸形状を示す分子である。JigSAP は生理的 pH かつ炭酸イオン存在下で自己組織化して超分子ナノファイバーを形成し、ハイドロゲルとなって細胞足場として機能する。さらに、JigSAP を共有結合させた生理活性物質と過剰量の JigSAP を混合することで、JigSAP 結合物質はゲルに取り込まれた後、徐々に放出される性質を持つことから、投与した局所で生理活性物質を徐放する革新的ペプチドゲルである (Yaguchi et al., Nat Commun 2021; 17/999,313 (米国); EP21850578.2 (欧州); 特願 2022-539576 (日本))。

本プロジェクトでは、重度の脳梗塞発症から 1 週間程度経過した亜急性期の脳梗塞に対する革新的治療法開発を目指している。有望シーズ展開事業において、血管新生能を持つ血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) と JigSAP を混合した VEGF-JigSAP を、脳梗塞発症 1 週間後のモデルマウス脳内に単回注入することで、歩行機能の改善を見出した (Yaguchi et al., Nat Commun 2021)。しかしながら、VEGF による血管透過性亢進という副作用もあることから、いまだ VEGF が臨床応用されていない。また、VEGF が化学合成では製造できない分子量の大きいタンパク質のため、臨床応用に向けて莫大な製造費用を要するという問題点もある。そこで臨床応用に適した化学合成可能な生理活性ペプチド Z を用いて、臨床応用を目指した研究開発として展開した。

加えて、Z-JigSAP の有効性の信頼性を高めるため、dMCAO モデルとは異なる脳梗塞モデルにおける治療効果を検討するため、大脳基底核まで広範な傷害を起こす中大脳動脈梗塞 (MCAO) モデルを確立した。また、評価者のバイアスと労力削減を目的とした歩行機能解析の自動化にも着手した。

## 2. 実験と結果

### 2-1. JigSAP ゲルからの修飾タンパク質の徐放効果検討

C 末端側に、疎水性表面が凹凸形状を持つ JigSAP および疎水性表面が従来の平面形状を持つペプチド 5V (Ac-RVDVVRVVDVVR-NH<sub>2</sub>) 及び RADA16 (Ac-RADARADARADARADA-NH<sub>2</sub>) を付加した EGFP-JigSAP、EGFP-5V、EGFP-RADA16 のペプチドゲルへの取り込みを検討した (図 1a)。ペプチドタグ付き EGFP を対応する両親媒性ペプチドと混合し、ペプチドタグ付き EGFP のペプチドゲルへの組み込み取り込み効率を、ELISA 法によって評価した (図 1b-d)。JigSAP 付加 EGFP タンパク質とタグなし EGFP タンパク質の間では、取り込み効率に顕著な差を認めた (図 1b)。同様に、5V と RADA16 付加 EGFP タンパク質も、タグなし EGFP よりも対応するペプチドゲルへの高い取り込み効率を示した (図 1c,d)。これらの結果より、タンパク質の取り込みにペプチドタグが重要な役割を果たすことが示唆された。

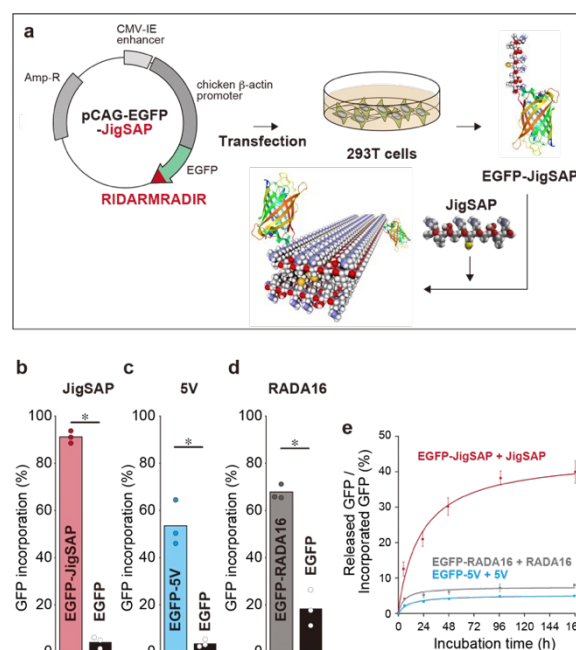


図 1: JigSAP タグ付き EGFP タンパク質の効率的な組み込みと徐放化

a, 実験デザイン: JigSAP ペプチドをコードする配列を EGFP cDNA の C-末端に付加した。EGFP-JigSAP を発現するプラスミドを 293T 細胞に遺伝子導入し、粗精製した EGFP-JigSAP タンパク質を過剰量の JigSAP と混合した。b-d, ペプチドタグ付き GFP と非タグ付き GFP の取り込み比率を示す。EGFP-JigSAP (b, 赤色), EGFP-5V (c, 青色), EGFP-RADA16 (d, 灰色) はそれぞれ JigSAP, 5V, RADA16 ペプチドと混合してゲル化した。タグなし EGFP (b-d, 黒色) をコントロールとして用いた。e, GFP の放出量と取り込まれた GFP との比率。EGFP-JigSAP (赤色), EGFP-5V (青色), EGFP-RADA16 (灰色) は、それぞれ JigSAP, 5V, RADA16 ゲルからの放出である。

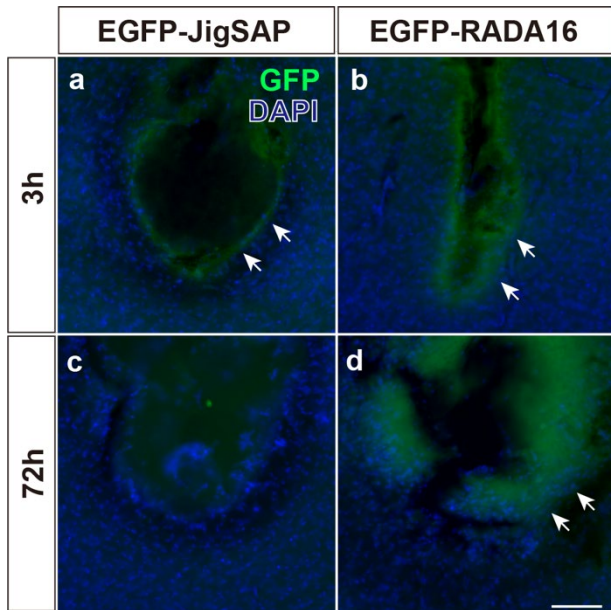


図 2 : EGFP-JigSAP および EGFP-RADA16 の脳への注入  
a-d, 注入後 3 時間 (a, b) および 24 時間 (c, d) の脳の EGFP 蛍光画像 (緑色) および DAPI (青色) 画像. (a, b, d) の矢印は EGFP シグナルを示す.

放出に関しては、JigSAP ペプチドゲルは、従来の疎水性表面が平面形状のペプチドゲルよりも、タグ付きタンパク質の長期放出能を発揮することが生体外実験により明らかとなった (図 1 e)。

次に、生体内において JigSAP タグ付きタンパク質が *in vivo* 注入部位から放出されるかどうかを調べるために、EGFP-JigSAP と EGFP-RADA16 をそれぞれ混合した JigSAP と RADA16 ペプチドを非損傷マウス脳内に投与した (図 2)。投与 3 時間後で、EGFP-JigSAP および EGFP-RADA16 注入脳の両方で、投与した部位に EGFP 蛍光シグナルが明確に検出された (図 2 a, b)。一方、投与 72 時間後では、EGFP-RADA16 投与部位のみ明確な EGFP シグナルが検出され、EGFP-JigSAP の注入部位からの放出が示唆された。

投与した JigSAP ペプチドの免疫原性を検討するために、JigSAP と RADA16 投与 7 日後にニューロンマーカー NeuN、活性化アストロサイトマーカー GFAP、ミクログリアマーカー Iba1 で免疫染色した (図 3)。JigSAP 投与部位において Iba1、GFAP 陽性細胞が検出されたが、異物反応レベルは軽度であり、ヒトで既に臨床応用されている RADA16 投与部位と同程度であった。以上の結果から、JigSAP 付加タンパク質を JigSAP と混合投与することで、重大な異物反応を引き起こすことなく、生体内徐放に成功した。

## 2-2. 血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) を使ったマウス脳梗塞モデルの治療効果検討

このような JigSAP システムの動的特性を踏まえ、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) タンパク質を用いたマウス脳

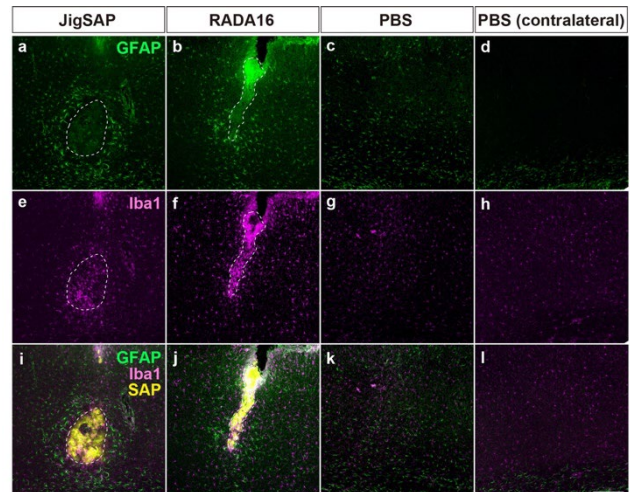


図 3 : JigSAP と RADA16 の脳内注入後の異物反応評価  
4-ペンチノイル基を有する JigSAP と RADA16 (Alkyne-JigSAP と Alkyne-RADA16) を用いて、*in vivo* でのペプチドゲルを可視化した。活性化アストロサイトマーカー GFAP (緑色) (a-d)、ミクログリアマーカー Iba1 (マゼンタ色) (e-h)、ペプチドゲル (黄色) (i-l)。

梗塞モデルの治療効果検討を行った。EGFP-JigSAP のデータから予想された通り、JigSAP 付加 VEGF タンパク質 (VEGF-JigSAP) は、タグなし VEGF よりも効率的に JigSAP ペプチドゲルに取り込まれ (図 4a)、さらに、VEGF-JigSAP は、EGFP-JigSAP 同様の長期放出が認められた (図 4b)。VEGF-JigSAP を取り込んだ JigSAP ペプチドゲルが *in vitro* 血管新生を促進するかどうかを調べるために、コラーゲンゲル中でヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) の管腔様形成アッセイを実施し、ゲル内に取り込まれた VEGF-JigSAP が溶液に添加したリコンビナント VEGF と同程度の活性が認められ、VEGF-JigSAP が VEGF 同様の生物活性を持つことが示された (図 4 c-k)。

そこで、マウス中大脳動脈遠位部梗塞 (dMCAO) モデルと光化学反応誘発性血栓形成 (PT) モデルの 2 種類の脳梗塞モデルマウスを用いて、VEGF-JigSAP の治療効果を検討した。図 5 に示すように、dMCAO 作製 7 日後の歩行機能解析テスト (FFT) を行った直後にペプチドゲルを脳内に単回投与し、投与 7 日後に FFT を行った。その結果、JigSAP ゲル単独、VEGF-JigSAP 単独、タグなし VEGF + JigSAP 混合投与群では歩行機能改善効果が認められなかったが、VEGF-JigSAP + JigSAP の単回投与群では顕著な歩行機能改善効果が認められた (図 5 a)。さらに、VEGF-JigSAP と VEGF-RADA16 の効果を比較するために、VEGF-JigSAP と VEGF-RADA16 を取り込ませた JigSAP と RADA16 ペプチドゲルをそれぞれ注入した。この実験では、VEGF-JigSAP + JigSAP が dMCAO モデルでのみ機能回復を促進した可能性を排除するために、PT モデルを使用した。VEGF-JigSAP + JigSAP は PT モデルでの行動回復も改善したが、VEGF-RADA16 + RADA16 は改善しなかった (図 5 b)。これらの結果より、脳梗塞発症 1 週間後の VEGF-JigSAP + JigSAP の脳内単回投与が、亜急性期マウス脳梗塞モデルの治療効果を持つことが判明した。

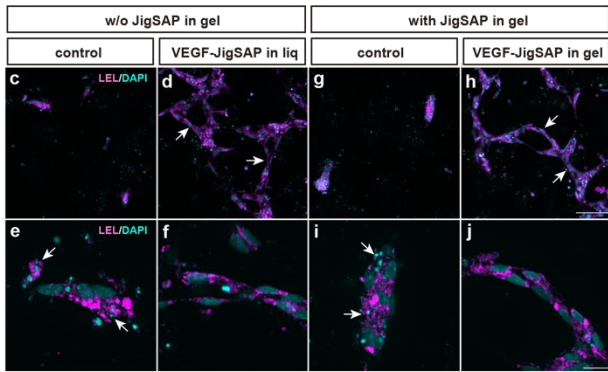
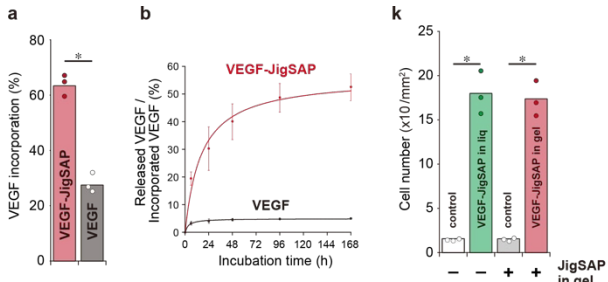


図4: JigSAP タグ付き VEGF タンパク質の持続的な放出と in vitro 血管新生  
 a, ペプチドゲルへの VEGF の取り込み比率. VEGF-JigSAP (赤色) とタグなし VEGF (黒色). b, VEGF の放出量と取り込まれた VEGF の比率. c-j, 血管内皮細胞マーカー Lycopersicon esculentum lectin (LEL) (マゼンタ色) および DAPI (青色) による HUVEC. (d) および (h) の矢印は、管腔様構造を示す. (e) と (i) の矢印は、死細胞の特徴である核の凝縮を示す. k, HUVEC の細胞数測定.

### 2-3. Z-JigSAP の開発

血管新生能を持つ生理活性ペプチド Z は N 末端側に活性ドメインを持つため、既に報告済みの C 末端に JigSAP を共有結合した VEGF-JigSAP とは異なり、C 末端側に JigSAP を共有結合させた。データは割愛するが、Z-JigSAP は JigSAP を結合していない生理活性ペプチド Z と同等の活性を持つことを確認した。そこで、我々が確立済みの中大脳動脈遠位部梗塞 (dMCAO) モデルの発症 1 週間後に Z-JigSAP を脳内に単回投与し、投与 1 週間後に歩行機能を解析した。その解析の結果、Z 単独投与では歩行機能改善効果が認められなかったが、Z-JigSAP 投与群では改善効果が認められた (図 6)。齧歯類脳梗塞モデルにおいて Z-JigSAP の治療効果を見出したことで、特許出願に至った (特願 2023-192464)。

### 2-4. 脳梗塞後の機能回復機序の解明に必要な新技術の開発

オプトジェネティクスを用いたメカニズム解明のための技術開発も進めた。オプトジェネティクスは、光を使って細胞機能を制御する技術だが、500nm 以下の波長の可視光は生体組織で散乱・吸収されやすいため、光ファイバーを脳に挿入する侵襲的な方法が使われてきた。これに対し、

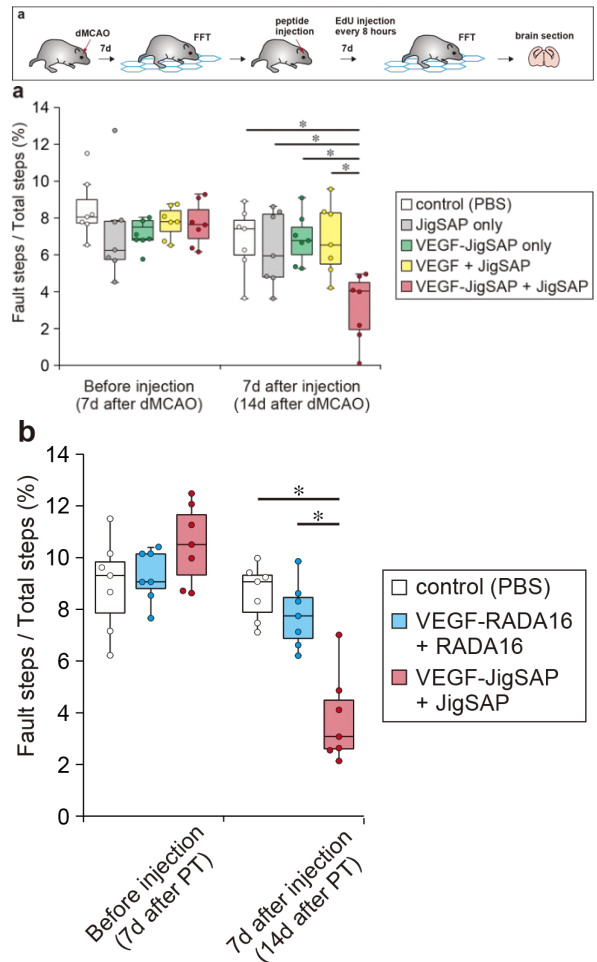


図5: VEGF-JigSAP を組み込んだ JigSAP ペプチドゲルの単回注入による脳梗塞モデルマウスの機能回復  
 a, dMCAO モデル b, 光血栓 PT モデル。\*P<0.05 n=7.

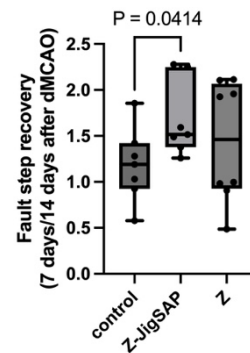


図6: Z-JigSAP 投与による歩行機能回復  
 dMCAO モデル作製 7 日後に歩行機能テストを行い、足の踏み外し割合を算出した。歩行機能テスト直後に Z-JigSAP を脳内に投与し、さらに 7 日後 (脳梗塞 14 日後) に 2 回目の歩行機能テストを行った。Y 軸は歩行機能の回復度を示したもので、「7 日後の足の踏み外し割合 / 14 日後の足の踏み外し割合」として算出した。

赤色光や近赤外光を青色光に変換するフォトン・アップコンバージョン (UC) 技術が注目されている。東京大学・楊井教授との共同研究で、重金属を含まない有機フォトン・

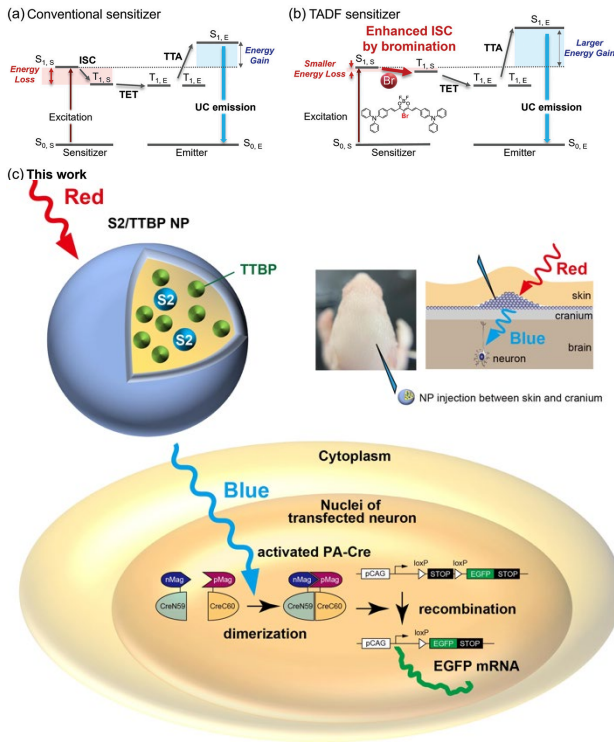


図7: 重金属フリーのアップコンバージョンナノ粒子を用いた *in vivo* 光遺伝学操作  
 a) 従来の増感剤における TTA-UC のエネルギー準位図. b) 熱活性化遅延蛍光 (TADF) 増感剤を用いた TTA-UC のスキーム. ISC は、臭素基の重原子効果により促進される. c) 青色光応答型光活性化 Cre リコンビネース (PA-Cre) をベースとした重金属フリーの TTA-UC ナノ粒子を用いた生体内光遺伝学ゲノム工学技術の概略図.

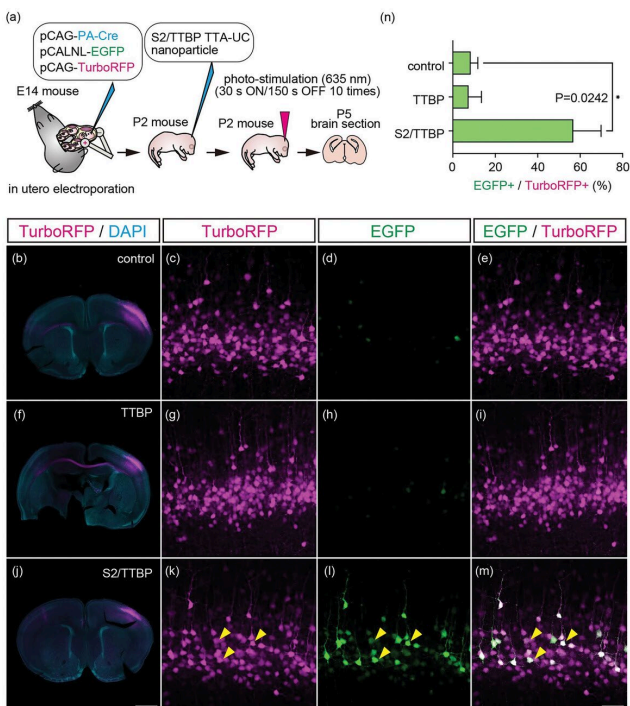


図8: TTA-UC ナノ粒子を用いた *in vivo* 光遺伝学  
 a) 実験デザイン: プラスミドを E14 マウスの第三脳室に注入し、子宮内でエレクトロポレーションした. 生後 2 日目に, S2/TTBP TTA-UC ナノ粒子を脳上部に皮下注射し, 続いて 635nm レーザーを 635.1mW cm<sup>-2</sup> の強度で 30 秒間照射した. これを 150 秒間隔で 10 回繰り返した. 光照射後 3 日目に, 灌流固定後に脳切片を調製した. b-m) 遺伝子導入されたニューロンの蛍光画像. 遺伝子導入されたマウスに, 脳上部に PBS b-e), TTBP ナノ粒子 f-i), および S2/TTBP ナノ粒子 j-m) を皮下注射した. b, f, j) TurboRFP (マゼンタ) および DAPI (シアン) 画像, c, g, k) TurboRFP 画像, d, h, l) EGFP 画像, および e, i, m) EGFP (緑) および TurboRFP (赤) 画像. 矢印 k-m) は TurboRFP/EGFP 両陽性細胞を示す. スケールバー: 1 mm j) および 50 μm (m). n) TurboRFP 陽性細胞集団における EGFP 陽性細胞の細胞数. Z-JigSAP 投与による歩行機能回復. dMCAO モデル作製 7 日後に歩行機能テストを行い, 足の踏み外し割合を算出した.

アップコンバージョンナノ粒子を開発し、生体適合性や水分散性に優れた UC ナノ粒子を用いた非侵襲的なオプトジェネティクスを実現した (図 7, 8)。東京大学・佐藤教授が開発した PA-Cre 技術を使い、新生仔マウスの大脳皮質神経細胞で青色光応答性の遺伝子発現誘導に成功し、今後は重金属フリーの光遺伝学技術として、生命科学や医療分野での応用が期待される (Uji et al., Adv Mater 2024)。

また、歩行機能解析の改良も進めた。脳梗塞後の機能回復を検証する歩行機能テストでは、図 9 に示す亀甲金網の上にマウスを置き、10 分間自由歩行させ動画を撮影する。この動画から、マウスの総歩数と足を踏み外した歩数を観測者が BORIS ソフトウェア上で記録し、足の踏み外し割合を算出する。この解析の問題点は、観測者ごとに足の踏み外し基準が異なるため、基準となる対象群の計測を実験ごとに行う必要があり多大な労力を要する点である。加えて、行動解析実験全般に当てはまるが、観測者が気づかない変化を抽出できない点も問題点として挙げられる。そこで本研究では、足の踏み外しを物理量によって判別する技術を開発し、歩行機能解析の精度向上と簡便化を図ること



図9: 歩行機能テスト  
 マウスを亀甲金網の上に置き、動画を撮影する。黄色の丸印で示した足の踏み外しを観測者が BORIS ソフトウェア上で記録し、総歩数に対する足の踏み外し割合を算出する。

を目的とした。  
 はじめに、実験環境を包括的に再現した仮想環境で複数の合成データを作成し、そのデータをトレーニングデータとして使用した。具体的には、歩行機能テストの実験環境を仮想環境で再現し、3次元空間内の物体が手前の物体で隠れるオクルージョンが多くなるマウスの合成データセ

ットの作成と、2次元および3次元姿勢推定の精度の比較を行った。2次元姿勢推定ではYOLOv8-Poseを用いて複数の合成データセットを使用し、CGで作成したテストデータと実際の実験の画像で精度の比較を行った。3次元姿勢推定には複数視点からレンダリングした合成データセットを用いて三角測量による推定値の評価を行った。学習データを作成する際には、Unreal Engine 5.3を使用して描画と基準データの生成を行った。また、汎用性を高めるため、背景色やマウスの位置・回転、亀甲金網の位置・回転、

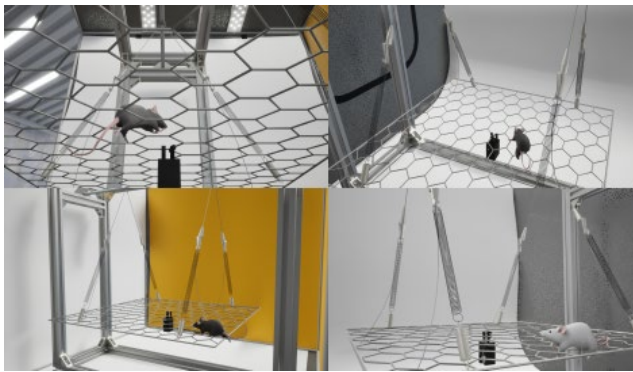
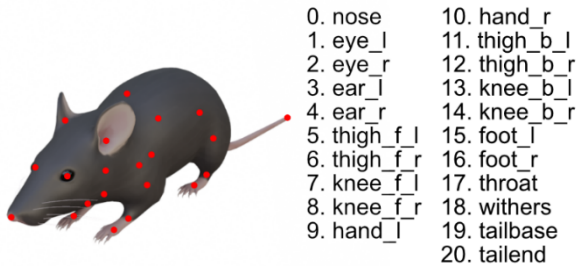


図 10：機械学習のための合成データセット作成  
(上) 基準点の設定 (下) Unreal Engine 5.3でレンダリングされた教師データの例

カメラの位置・回転などの要素をランダムに設定できるようにした。マウスの重要な基準点を図 10 に示した。

作成した教師データを使用して姿勢推定モデルの学習を行った。YOLOv8-Poseを使用し、事前学習された姿勢推定モデルに対して、複数の教師データを使用したファインチューニングを行った。図 11 に 2次元姿勢推定のテストデータの結果を示すが、適合率が 81.1%と算出され、良好な結果を得た。

次に、3次元姿勢推定を行った。4視点から撮影したCG画像計 36 枚からなるテストデータに対し、上記データセットにより学習させたモデルを使用し、Iskakov らの手法による三角測量を実行した (Karim Iskakov et al., Proc ICCV 7718-7727, 2019)。推定座標と正解座標の距離の平均 MPJPE を算出して精度を算出した結果、CG データセットに対し平均誤差 7 mm 以内の推定値という良好な結果を得た (図 12) (Yokokawa et al., Proc. IEEE\_ICMA 2024)。

### 3. 考察及び今後の展望

本研究では、JigSAP を基盤とした分子集合体医薬の開

発を進め、重急性期脳梗塞治療のための新たなアプローチ

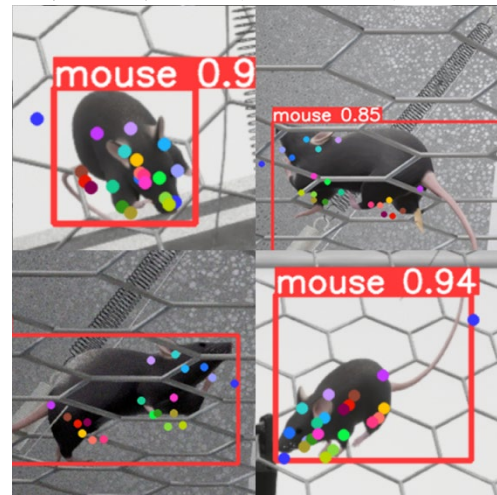


図 11：姿勢推定解析  
背景色やマウスの位置・回転、亀甲金網の位置・回転、カメラの位置・回転などの要素を加えた適合率の測定

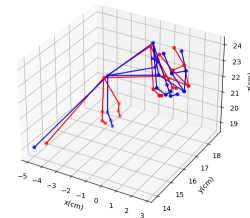
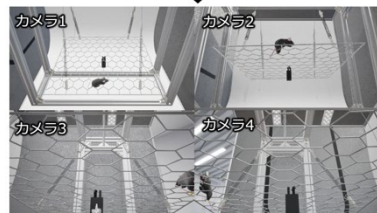
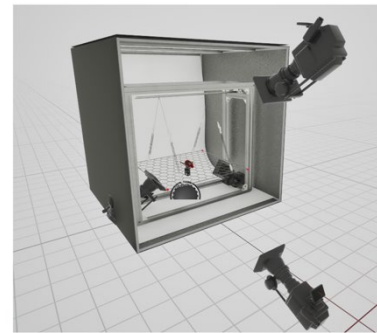


図 12：3次元姿勢推定  
(上・中) 4視点から撮影したCGデータを用いて解析した(下) 姿勢推定の精度評価 (青線：正解座標、赤線：推定座標)

を確立することに成功した。特に、Z-JigSAP の開発、歩行機能解析技術の高度化、TTA-UC を活用した非侵襲的神経機能解析技術の開発など、ナノバイオテクノロジーを活用した革新的な治療戦略が確立されつつある。

今後は、JigSAP の分子設計をさらに最適化し、より精密な制御が可能なバイオマテリアルの開発を進めることで、分子集合体医薬の新たな可能性を拓げていく。さらに、ナノテクノロジー、AI、オプトジェネティクスなどの先端技術と統合することで、神経機能再生の科学的理解を深め、次世代医療技術の基盤を構築することを目指す。

この取り組みは、脳梗塞治療にとどまらず、分子集合体医薬の創薬モダリティとしての可能性を拓げる重要な一歩となるだろう。

# 超分子ペプチドゲルの疾患治療・三次元培養への応用

秋本 沙織

## 1. はじめに

中枢神経系オルガノイドを用いた再生医療や創薬研究が注目を浴びている。一般的なオルガノイド作製時には、その3次元構造形成を補助して維持するために、細胞外マトリックス (ECM) が用いられる。オルガノイド作製に用いる ECM は、細胞接着性や、オルガノイドを立体的に支えるための機械強度等、様々な特性を備えていることが必要である。従来のオルガノイド作製技術では、マウス肉腫細胞に由来するマトリゲルや、動物組織から抽出されるコラーゲン等の天然 ECM がゲル化剤として主に用いられてきた。しかしながら、動物由来のゲル化剤は、分子量分布や成分組成が必ずしも均一ではなく、製造ロットごとの品質に差が問題点となっている。また、生体内に導入される場合には、抽出物中に混入する微量成分やコンタミネーションによってアレルギーや未知の感染症を生じるリスクも避けることができない。また、異なる脳領域オルガノイドを組み合わせるアセンブロイド培養や移植用組織として使用する場合には、オルガノイド形成後に ECM を除去する必要がある。マトリゲルやコラーゲンの場合にはプロテアーゼ処理によりゲルを分解するが、プロテアーゼ処理はオルガノイド自体も同時に損傷してしまうことが避けられない。一方で、人工 ECM でもあるペプチドゲルは、アミノ酸側鎖の異なる特性を生かすことで分子集合体の構造制御が可能であり、精密かつ合理的な分子設計によりハイドロゲルの物理・化学的特性、すなわち、電荷状態、疎水性、細胞接着性、粘弾性、刺激応答などを調整することができる。最近我々は、世界に先駆けて、吸着したタンパク質をゲル局所で放出するペプチドゲル JigSAP を開発し、JigSAP を共有結合した VEGF との融合タンパク質 VEGF-JigSAP を脳内に投与することで、マウス亜急性期脳梗塞モデルの機能回復効果があることを見出した (Yaguchi et al., Nat Commun 2021 ; 17/999,313 (米国); EP21850578.2 (欧州); 特願 2022-539576 (日本))。本発明の特徴は、11 個のアミノ酸 JigSAP 配列を共有結合した機能性タンパク質に過剰量の JigSAP と混合して体内投与すると機能性タンパク質が 1 週間程度かけて放出される点である。

そこで本研究では、中枢神経系のオルガノイド培養に適した JigSAP を開発することを目的とした。さらに、様々な疾患治療への展開を目指した研究開発を補助したので、合わせて報告する。

## 2. 実験と結果

### 2-1. 血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) を使った脳梗塞治療効果の作用機序解析

マウス脳梗塞モデルとして、本研究では中大脳動脈遠位部梗塞 (dMCAO) モデルを用いた。dMCAO 作製 1 週間後に VEGF-JigSAP+JigSAP を脳内単回投与し、さらに 1 週間後に脳組織切片を作製して、組織学的解析を行った。損傷中心部や損傷周囲のペナンプラ領域の体積には影響を与えず、また、Iba1 陽性領域で測定される病変サイズの減少も認められなかった (図 1)。

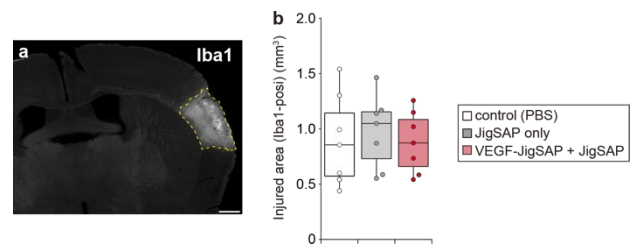


図 1: ペプチド注入後の病変領域評価  
a, 対照群 (PBS 投与) 損傷部位の Iba1 染色画像. b, Iba1 強陽性部位の体積測定.

そこで、血管内皮細胞マーカーのラミニンの免疫組織染色を行ったところ、VEGF-JigSAP+JigSAP の脳内単回投与により、ペナンプラにおけるラミニン陽性細胞の数が増加した (図 2 b-f, v)。また、チミジンアナログの EdU を 8 時間おきに 7 日間腹腔内注射して増殖細胞を標識し、増殖血管内皮細胞の数を調べた。VEGF-JigSAP+JigSAP の投与で、EdU/ラミニン共陽性細胞数が有意に増加し (図 2 g-u、w)、ペナンプラでの血管新生促進が示唆された。

次に、神経保護効果を評価するために、変性したニューロンを標識する Fluoro-Jade C (FJC) 染色とニューロンマーカー NeuN の抗体染色を行った。VEGF-JigSAP+JigSAP の投与により、ペナンプラでの NeuN 陽性細胞数が増加し (図 3 a-j)、FJC 陽性細胞数が顕著に減少した (図 3 k-t) ことから、ペナンプラでの神経細胞死を抑制していることが示唆された。過去の報告において、VEGF が脳損傷後の成体ニューロン新生を促進することが知られている。我々は、EdU/NeuN 共陽性細胞の数を調べることで、成体ニューロン新生への影響を評価したが、共陽性細胞は観察されなかった。したがって、VEGF-JigSAP+JigSAP の脳内単回投与は、成体ニューロン新生を促進することなく、血管新生と神経保護を促進することが示唆された。

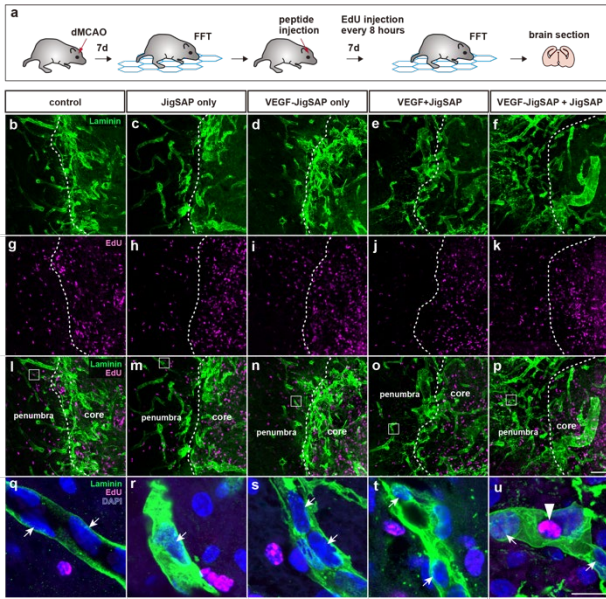


図2: VEGF-JigSAP タンパク質を組み込んだ JigSAP ナノファイバーの単回注入による脳梗塞モデルマウスの血管新生  
 a, 実験デザイン. dMCAO 後 7 日目に, ペプチドゲルを脳内に単回投与し, EdU を 8 時間置き 1 週間投与して増殖細胞をラベルした. b-f, ラミニン (緑色), g-k, EdU (マゼンタ色), l-p, 損傷中心部とペナンプラの境界におけるラミニン (緑色) と EdU (マゼンタ色) 染色画像. q-u, ペナンプラでのラミニン (緑色), EdU (マゼンタ色), DAPI (青色) の高倍率画像. v, w, ペナンプラでのラミニン陽性 (v) および EdU/ラミニン共陽性 (w) 細胞の細胞数測定.

## 2-2. ニューロン遊走を促進する超分子ペプチドゲルの開発

我々は最もよく知られている超分子ペプチドゲル RADA(Ac-RADARADARADARADA-NH<sub>2</sub>) の 1 つのアラニン残基をグリシンに置換することで, 粘弾性などの物性を微調整できることを戦略的研究シーズ育成事業にて見出した。これまでに報告した RADA 変異体ペプチドの中で, 本研究では, 16 番目のアラニンをグリシンに置換した mRADA(Ac-RADARADARADARADG-NH<sub>2</sub>) が, 短く断片化した繊維を形成し, 脳内投与に適した柔らかさを示すことから本 mRADA を選択した。まず, 自己組織化した mRADA と RADA ペプチドを成体マウスの線条体に注射し, 5 日後に固定した。その後, 組織切片を作製してトルイジンブルー染色した。光学顕微鏡観察により, RADA は大きな凝集塊を形成し, 脳実質領域と明瞭に区別された (図 4 A)。一方, 脳実質領域と mRADA ハイドロゲルの境

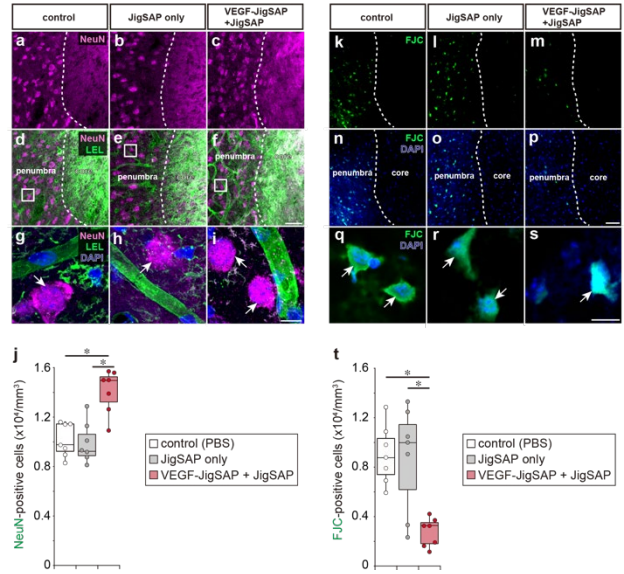


図3: VEGF-JigSAP を組み込んだ JigSAP ペプチドゲルの単回注入による脳梗塞モデルマウスの神経保護作用  
 a-f, 損傷中心部とペナンプラの境界における NeuN (マゼンタ色) (a-c) および NeuN (マゼンタ色) /LEL (緑色) (d-f) 染色画像. g-i, ペナンプラにおける NeuN (マゼンタ色), LEL (緑色) および DAPI (青色) の高倍率画像. j, ペナンプラにおける NeuN 陽性細胞の細胞数測定. k-p, 損傷中心部とペナンプラの境界における FJC (緑色) (k-m) および FJC (緑色) /DAPI (青色) (n-p) 画像. q-s, ペナンプラにおける FJC (緑色) /DAPI (青色) の高倍率画像. t, ペナンプラにおける FJC 陽性細胞の細胞数測定.

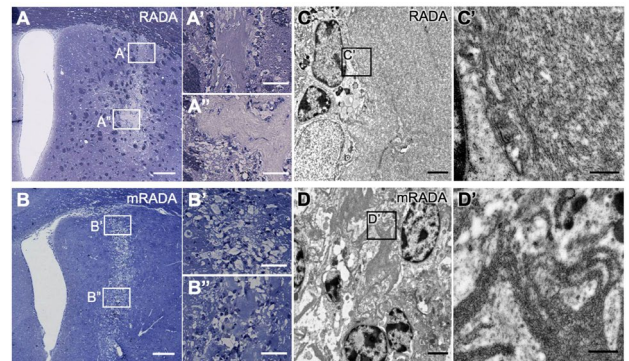


図4: マウスの脳に注入された RADA および mRADA ペプチドのハイドロゲル形成  
 脳注入 5 日後の線条体における RADA (A) および mRADA (B) ハイドロゲルの形成を示す. A', A'', B' および B'' は A および B の枠で囲んだ部分の高倍率像である. 線条体における RADA (C) および mRADA (D) ハイドロゲルの電子顕微鏡像. C' と D' は C と D の枠で囲んだ部分の高倍率画像. および D の枠で囲んだ部分の高倍率画像を示した.

界は不規則で不明瞭であり, これらの領域に多くの細胞が分布していた (図 4B-B'). 次に, 透過型電子顕微鏡を用いて, 脳実質領域における超分子ペプチドゲルの生体内構造を検討した。その解析の結果, RADA ハイドロゲルは注入箇所に沿って顕著に観察されたが (図 4C-C'), 様々な形態をもつ mRADA ハイドロゲルが注入箇所とその周辺に広く分布していた (図 4D-D'). mRADA 繊維の一部は血管や常在神経細胞やグリア細胞と結合しており, mRADA ペプ



チドの 1 回の注入で脳の広い範囲に細胞遊走の足場を提供できることが示された。

そこで、mRADA タグ付き EGFP(EGFP-mRADA)を作製し、mRADA ハイドロゲルからの取り込みと放出を調べた。予想通り EGFP-mRADA はタグなし EGFP に比べて多く取り込まれた(図 5 A)。EGFP-mRADA の経時的放出アッセイでは、EGFP-mRADA のほとんどが 2 週間のインキュベーション後も mRADA ハイドロゲル中に残存した (図 5 B)。

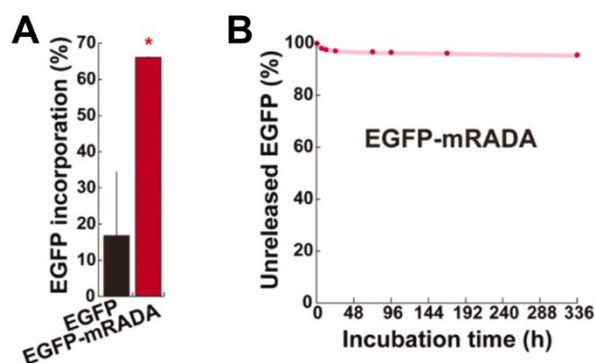


図 5 : mRADA のペプチド付きタンパク質取り込み (A) 非タグ EGFP と mRADA タグ EGFP の取り込み比 (B) 未放出 EGFP と取り込まれた EGFP の比率。

次に、発現プラスミドを用いて、N-カドヘリン細胞外ドメインに mRADA 配列を付加した Ncad-mRADA をコードするプラスミドベクターを構築した。HEK293T 細胞に、このプラスミドを遺伝子導入し、Ncad-mRADA タンパク質を得た。レオロジー測定から、Ncad の mRADA への組み込みは mRADA のハイドロゲル化特性に影響を与えないことが示された。EGFP-mRADA の場合と同様に、Ncad-mRADA は効率的に mRADA ハイドロゲルに取り込まれ、2 週間インキュベートした後も残存した。以上の結果から、Ncad-mRADA は mRADA ハイドロゲルと安定に結合することが示唆された (図 6)。

この開発した Ncad-mRADA を用いて、名古屋市立大学澤本教授の研究室と共同で神経芽細胞の遊走を試みた。この研究では、Ncad-mRADA を mRADA ハイドロゲルと混合して脳組織深部に注入し、神経芽細胞の移動の促進に成功した。

これらの結果は、自己集合化した Ncad-mRADA が、内因性足場細胞の機能と構造の両方を模倣することを示したものであり、再生治療のための新しい戦略として発展させられる。

### 2-3. 網膜組織 3 次元培養に対するゲル弾性率の影響検討

マウスから摘出した脳 (Brain) と、オルガノイド培養で一般的に用いられている天然 ECM コラーゲンゲル (Collagen gel) とマトリゲル (Matrigel) の機械強度を検討するために、それぞれのサンプルの動的粘弾性測定を行

った (図 7)。その解析の結果、コラーゲンゲルやマトリゲルに比べて、生体脳のせん断弾性率 (G') の値が 10 倍以

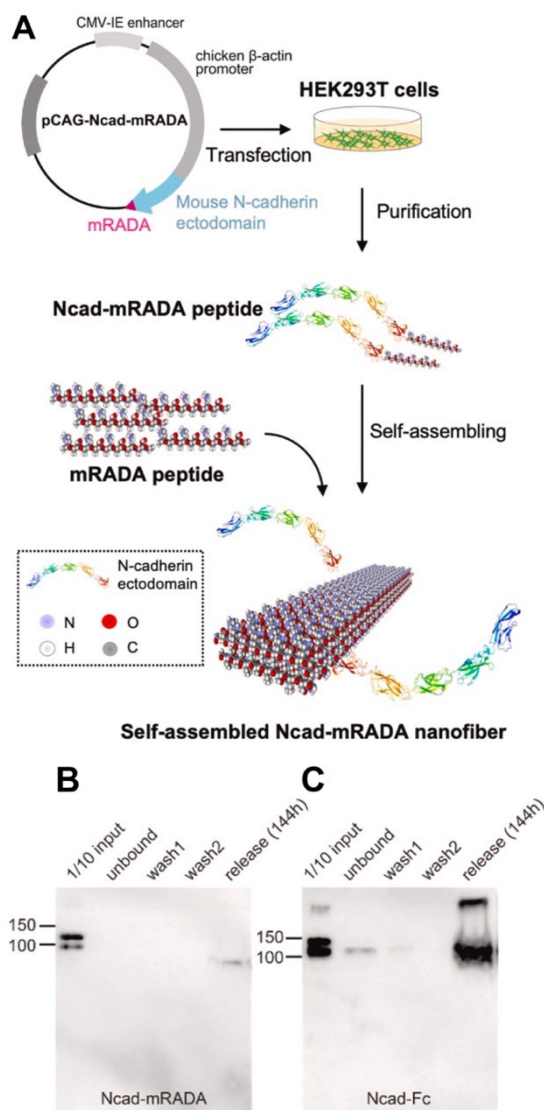


図 6 : Ncad-mRADA ファイバー作製のスキーム (A) N-カドヘリン細胞外ドメイン配列に結合した mRADA ペプチドをコードするプラスミドを構築した。293T 細胞に Ncad-mRADA 発現プラスミドをトランスフェクトした。精製し濃縮した Ncad-mRADA タンパク質を mRADA とインキュベートして、Ncad-mRADA を mRADA に取り込ませた。(B, C) 2 週間かけて放出した Ncad-mRADA (B) と Ncad-Fc (C) をウェスタンブロットにて評価。ほとんどの Ncad-mRADA は 2 週間後もゲルから放出されずにゲルにとどまっていた。

上高く、より高い機械強度を示すことが明らかとなった。

そこで、中枢神経組織の 3 次元ゲル培養における弾性率の差異の影響を検討するために、さまざまな弾性率を示すアガロースゲルを作製した。まず、ゲル化する低融点アガロース (SeaPlaque GTG Agarose) の濃度を検討し、約 0.1% の濃度でゲル化することを確認した (図 8)。

それぞれの濃度における動的粘弾性測定を行い、本研究では生体脳組織よりも機械強度の高い 2% と若干低い 0.5%、汎用ゲルと同程度の 0.1% のアガロースゲルの 3 種類を用

いて検討することにした (図9)。

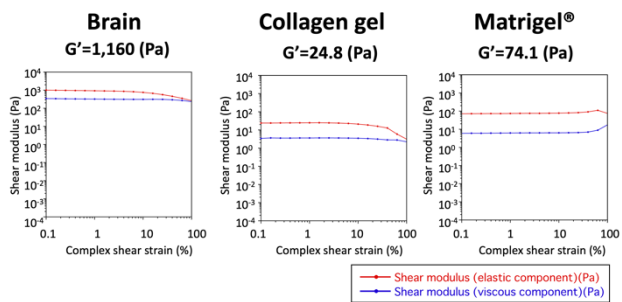


図7: マウス脳組織の動的粘弾性測定  
マウス生体脳組織は汎用培養ゲルより高い弾性率を示した。

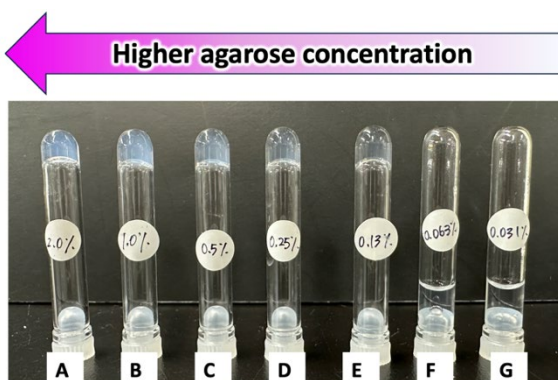


図8: アガロースゲルの調整  
低融点アガロース (SeaPlaque GTG Agarose) を用いてゲル化濃度を検討した。0.13%以上の濃度でゲル化した。A: 2.0%, B: 1.0%, C: 0.50%, D: 0.25%, E: 0.13%, F: 0.063%, G: 0.031%

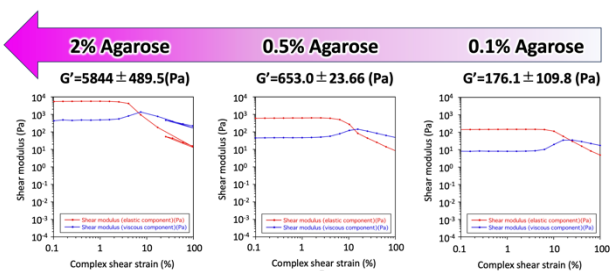


図9: アガロース濃度の調整による弾性率の制御

胎生14日目のマウスレンズと網膜を含む組織を単離し、異なる弾性率を示すアガロースゲルに網膜組織を包埋して17日間メンブレン培養を行った (図10上)。培養後に凍結切片を作成し、視細胞マーカーの Recoverin とレンズマーカーの CRYAB で免疫染色した。いずれの条件下でも生体網膜と同様の網膜層構造を認めたが、0.1%アガロースで培養した網膜組織は球状形態を保持せず、潰れた形状を示した (図11下)。

次に細胞分化に対する影響を検討するため、Q-PCR 解析にて視細胞 (Recoverin)、ミュラーグリア (Glutamine

synthetase)、未分化細胞 (Nestin)、双極細胞 (PKC $\alpha$ )、ア

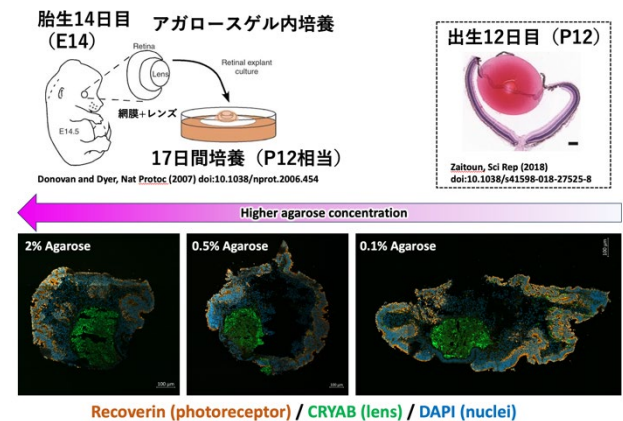


図10: 弾性率の違いによる培養立体組織の形状の違い  
(上) 実験方法: 胎生14日目のレンズと網膜を単離し、アガロースゲルに包埋して17日間組織培養した。培養後の組織の凍結切片を作製し、Recoverin と CRYAB で免疫染色した。(下) 凍結切片の免疫組織染色像

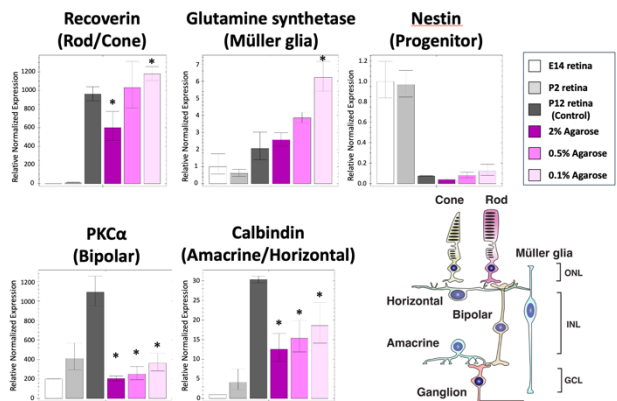


図11: 弾性率の違いによる遺伝子発現の違い  
胎生14日目 (E14)、出生2日目 (P2)、および出生12日目 (P12) の網膜、2%、0.5%、0.1%アガロース17日間培養した組織からRNAを抽出し、Q-PCR解析を行った。P12網膜をコントロールとした。\*  $p < 0.05$  (P12生体網膜との比較)

マクリン/水平細胞 (Calbindin) のマーカー遺伝子発現を検討した (図11)。いずれの条件下でも培養下でも個体発生と同様に網膜分化は進行したが、出生12日目の生体網膜組織 (P12) に比べ、2%ゲルでは視細胞マーカーの低下が認められ、0.1%ゲルではミュラーグリアマーカーの上昇が認められた。また、いずれの条件下でも抑制性神経細胞マーカーの低下が認められた。

汎用ゲルと同程度の弾性率を示す0.1%アガロースゲルで培養した培養組織は、球状形態を維持せず、網膜傷害時に発現増加するミュラーグリアマーカーの遺伝子発現量が上昇し、生体網膜よりも高い弾性率を示す2%アガロースゲルで培養した組織では、視細胞の遺伝子発現量が低下したことから、粘弾性特性が *in vitro* 網膜発生に影響を与えることが明らかとなった。

### 2-3. 超分子ペプチドゲル分解剤 D-JigSAP の開発

脳内投与の実験では溶媒を加えてからゲル化するまでの時間が短すぎると投与しにくいという問題点があったが、ゲル培養では、ゲル化までの時間が短い方が好都合である。そこで我々は、培養用 JigSAP として 2 時間程度で硬くなる 11 アミノ酸からなる改変型 JigSAP を開発し、Culture-JigSAP (C-JigSAP) と名付けた。C-JigSAP の弾性率は約 1 kPa で、生体脳の弾性率と同程度であった (図 12)。

この C-JigSAP のゲル化に必要な不可欠となる分子間結合を同定するために、固体 NMR 解析で分子間結合ドメインを明らかにし、その結合に重要なアミノ酸に変異を加え、分子間結合を切断する 11 アミノ酸からなる Degradation (D)-JigSAP を開発した。C-JigSAP とは異なり、同条件で溶解した D-JigSAP はゲル化せず (図 13)、さらに興味深いことに、ゲル化した C-JigSAP に D-JigSAP を添加することで C-JigSAP ゲルが分解されることが明らかとなった。以上の結果から、我々は生体脳と同程度の弾性率を示す C-JigSAP の開発に成功し、C-JigSAP の分解剤 D-JigSAP の開発に成功した (図 14) (特願 2023-192489)。

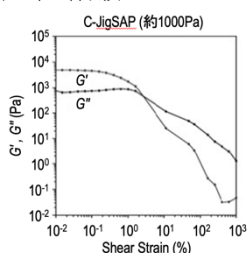


図 12 : C-JigSAP の動的粘弾性測定

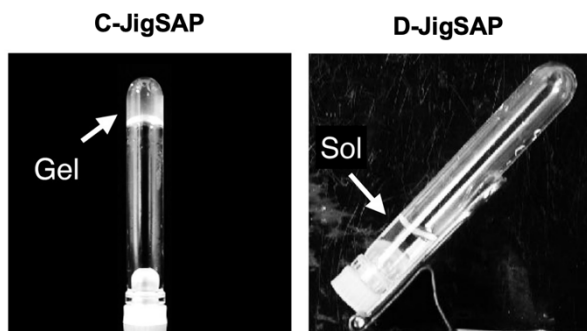


図 13 : (左) ゲル化した 1% C-JigSAP, (右) ゲル化しなかった 1% D-JigSAP.

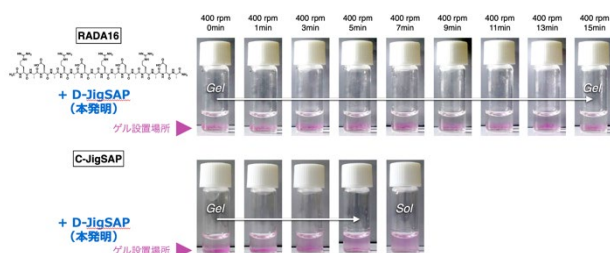


図 14 : (上) 1% RADA16 ゲルに D-JigSAP を加えた。  
(下) 1% C-JigSAP に D-JigSAP を加えた。RADA16 や C-JigSAP は赤く着色した。

### 3. 考察及び今後の展望

本研究では、超分子ペプチドゲルの新たな疾患治療および三次元培養技術としての可能性を示した。特に、NCad-mRADA による細胞遊走促進、C-JigSAP/D-JigSAP による培養環境制御など、超分子ペプチドゲル技術を活用した多様な応用が期待される。

今後は、分子設計の最適化と機能制御技術の開発を進め、超分子ペプチドゲルを活用した再生医療・創薬技術の確立を目指す。この取り組みは、中枢神経系の研究のみならず、バイオ医薬・組織工学分野における新たな技術革新をもたらす重要なステップとなるだろう。