

201212005A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

腹膜播種巣を標的とする抗がん剤担持ヒアルロン酸
ナノゲルとその徐放システムの開発

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 大知

平成25(2013)年5月

目次

I. 総括研究報告書

腹膜播種巣を標的とする抗がん剤担持ヒアルロン酸ナノゲル
とその徐放システムの開発に関する研究

伊藤 大知 _____ 1

II. 分担研究報告書

1. 新規CDDP担持高分子HA-g-PAAとそのカルシウムイオン架橋ゲル
の腹腔適合性に関する研究

北山 丈二 _____ 20

2. 新規CDDP担持高分子HA-g-PAAとそのカルシウムイオン架橋ゲル
の細胞株による生体適合性に関する研究

石神 浩徳 _____ 32

3. マロン酸修飾ヒアルロン酸/CDDPナノゲルの開発に関する研究

山口 博紀 _____ 43

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 _____ 51

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）

総括研究報告書

腹膜播種巣を標的とする抗がん剤担持ヒアルロン酸ナノゲルと その徐放システムの開発

研究代表者： 伊藤 大知 （東京大学大学院医学系研究科・准教授）

【研究要旨】

我国の死亡原因の上位を占める胃がんの死亡原因で最も多いのが腹膜播種である。腹膜播種の効果的な治療法を確立することは、国民が希望を持って、充実した健康な生活を送る上で極めて重要な国家的課題である。近年胃がん腹膜播種に対し、タキソール腹腔投与の静脈投与に対する有効性が臨床試験で示された。しかしセカンドラインとして期待されるシスプラチン（CDDP）は動物実験レベルでも腹腔からのクリアランスが速く、投与方法が課題である。さらに診断には非侵襲的な腹腔鏡の使用が標準となり、腹腔鏡と連動した投与方法が期待されている。そこで我々は、新たにCDDP担持ヒアルロン酸（HA）ナノゲルの作製を行っている。加えてクリックケミストリーを架橋反応に利用した、腹腔鏡で注入しながら、生体内で迅速架橋する新規 *in situ* 架橋ゲルを開発する。最終的に両者を融合し、HAナノゲルを含有した *in situ* 架橋ゲルをマウス腹膜播種モデルに適用し、腹腔中で1週間に渡りCDDPを徐放し、3回投与で播種巣数を5%以下まで消失させ、臨床検討への基盤を作ることを目標としている。

本年度は、疾患生命工学センターグループが、ナノゲル/*in situ* 架橋ゲルのハイブリッドゲルの徐放挙動を解析した。分子量が80万HA/CDDPナノゲルでも拡散が支配因子となり、徐放制御には至らず、新たな材料設計に取り組む必要が示唆された。そこで新たに原子移動ラジカル重合法を用いて、低分子量アクリル酸をグラフトしたヒアルロン酸（HA-g-PAA）の開発とカルシウムイオンによる架橋に成功した。また腫瘍外科グループ（分担者・北山准教授・石神講師・山口助教）は、HA-g-PAAの *in vitro* 及び *in vivo* における生体適合性を実証することに成功した。さらにCDDPとヒアルロン酸の錯形成定数を向上すべく、イミノ二酢酸に代わりマロン酸を導入したナノゲルポリマーの開発に成功した。

研究分担者

北山 丈二 （東京大学医学部附属病院・准教授）

石神 浩徳 （東京大学医学部附属病院・講師）

山口 博紀 （東京大学医学部附属病院・助教）

A. 研究目的

本研究では CDDP 担持ヒアルロン酸 (HA) ナノゲルの作製を行っている。加えてクリックケミストリーを架橋反応に利用した、腹腔鏡で注入しながら、生体内で迅速架橋する新規 *in situ* 架橋ゲルを開発する。最終的に両者を融合し、HA ナノゲルを含有した *in situ* 架橋ゲルをマウス腹膜播種モデルに適用し、腹腔中で 1 週間に渡り CDDP を徐放し、3 回投与で播種単数を 5% 以下まで消失させ、臨床検討への基盤を作ることを目標として研究を進めてきた。

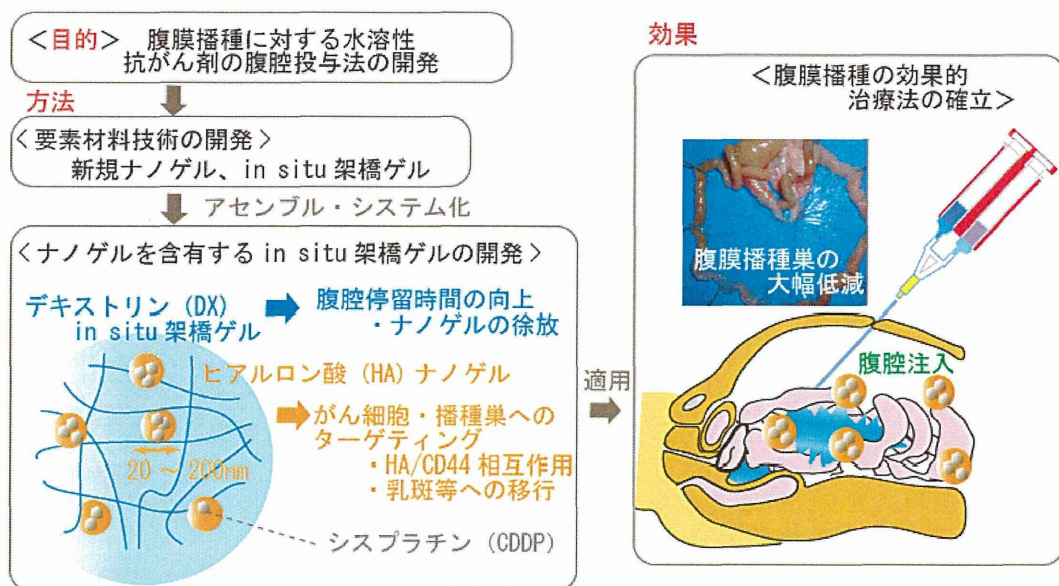


図1 本研究の目的：概念図

1年目に銅フリークリック反応で架橋する *in situ* 架橋ハイドロゲルの開発と、ナノゲル担体ポリマーHA-IDA とこれを用いた CDDP 担持 HA ナノゲルの開発に成功してきた。2年目は、HA-IDA が胃癌腹膜播種細胞株に標的性を有するとともに、実際にマウス腹膜播種モデルに投与した。さらにクリックハイドロゲルの腹腔内生体適合性が優れることを実証した。

最終年度は、主に2つのパートから成る。第1パートは、ナノゲルを封入した *in situ* 架橋ハイドロゲル、すなわちハイブリッドゲルからの CDDP と HA-IDA の徐放挙動を測定した。結論を先に述べれば、HA-IDA/CDDP ナノゲルでも、期待したほど拡散が遅延しなかった。特に HA-IDA と CDDP の錯体形成定数が予想より小さく、PBS 中とは異なり *in situ* 架橋ゲル中で HA-IDA

と CDDP が解離し、CDDP が HA-IDA よりも早く徐放されてしまった。

この解決法として、1つ目は HA-IDA に *in situ* 架橋可能な反応基を導入し、ハイブリッドゲルをナノゲル／担体ゲルに分けず、担体ゲルにナノゲル機能を持たせた一体化ゲルとすること。2つ目は、CDDP とリガンドの相互作用を増加させることが考えられた。

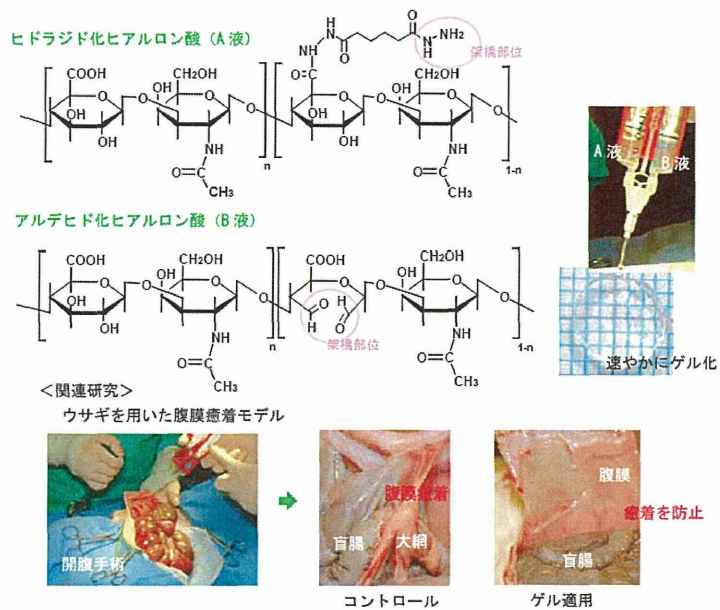
このために、第2パートとして、2つの材料開発を行った。アクリル酸 (AA) が重合したポリアクリル酸(PAA)は Ca^{2+} と不溶化錯体を形成し、沈殿することが知られている。さらにカルボン酸を豊富に持つ PAA は将来的に CDDP と錯体形成することが期待できる。一方で HA は保水性に富み、腹腔内で生体適合性も高い。このため、新たに HA に PAA をグラフト重合した HA-g-PAA を合成することができれば、生体適合性に優れた Ca^{2+} で迅速にゲル状不溶化コンプレックスを形成するとともに、HA の高い含水率によって一定量の水和水を保持できると期待できる。さらに将来は担持した CDDP を徐放することが期待される。ナノゲル／担体ゲルを一体化した HA-g-PAA/ Ca^{2+} ゲルの開発、これが代表者の第2のパートである。さらに、分担者・北山／石神によって生体適合性が細胞株レベル、マウスレベルで検証された。

さらに分担者・山口によってイミノ二酢酸に代わって、マロン酸をリガンドに導入した HA-MA の開発と、アルデヒド化による HA-MA-CHO の開発を行い、ナノゲルがシッフ塩基形成による HA *in situ* 架橋ゲル (HAX) で一体化ゲルとするとともに、CDDP との錯体形成定数の向上を図る目途を得た。

B. 研究方法

B-1. ハイブリッドゲルの徐放挙動の制御

代表者がこれまで研究してきたシッフ塩基によって *in situ* 架橋する HA ゲル (HAX : 図 2) に、HA-IDA / CDDP ナノゲルを封入したハイブリッドゲル(図 3) を作製した。HAX のポリマー濃度は 2wt% とし、HA-IDA には FTSC 修飾を行うことによって緑色蛍光を付与した。



HA-FTSC-IDA は 図 2 HAX の概念図 : ヒドラジド化 HA (HA-ADH) とアルデヒド化 HA (HA-CHO) の *in situ* 架橋ゲル

またナノゲル化時の加熱でも褪色が見られなかったために、ポリマーと CDDP の徐放量の同時測定が可能になった。ナノゲル担持量は、マウスモデルにおいてハイブリッドゲル 1mL 投与で CDDP が 3mg/kg となるために、0.02wt% とした。

また対照実験として初年度に成功した通り CMC ナノゲルを用い、HA-FTSC と同様に CMC-FTSC / CDDP ナノゲルとして、同様の実験を行った。

ハイブリッドゲルを PBS 5mL に浸漬し、所定時間毎に徐放メディアのサンプリングを行い、原子吸光により CDDP 濃度を、蛍光測定により HA-IDA の濃度を定量した。またハイブリッドゲルの重量変化を測定した。

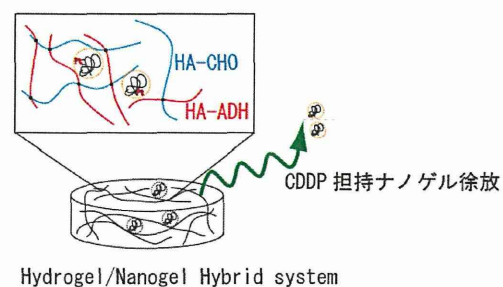


図 3 ハイブリッドゲルからの徐放

B-2. HA-g-PAA の合成・分解挙動の定量とカルシウムイオン架橋の実証

図4に示す合成スキームにて、ヒアルロン酸（分子量 200kDa）に原子移動ラジカル重合法（ATRP）によって、Na 型アクリル酸のグラフト重合を行った。HA に開始剤を修飾するために、TBA(tert-butyl amine)でイオン交換を行い、極性溶媒中でブロモ化を行い、HA を開始剤 HA-Br とした。さらに PMDETA (N,N,N',N'',N''-Pentamethyldiethylenetriamine) をリガンドとして銅触媒下で、近年報告された水中 ATRP によってグラフト重合を行った。モノマー濃度

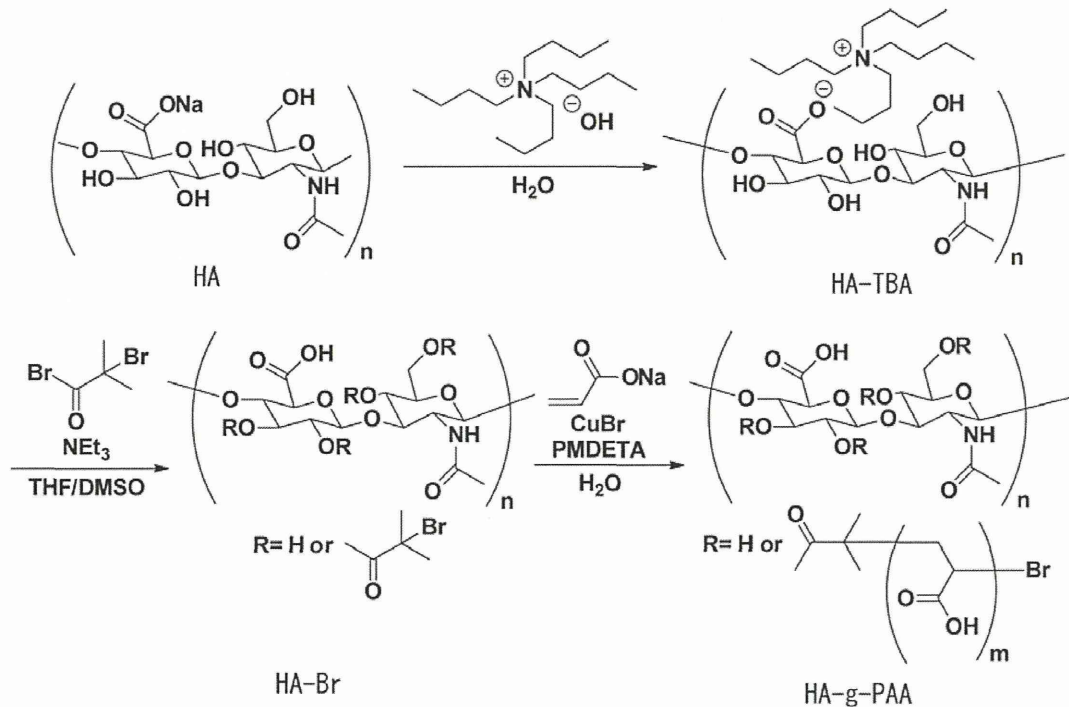


図4 HA-g-PAA の合成経路

は開始剤に対して 100 当量とし、最大分子量が 10kDa 以下になるように重合を行った。得られた HA-g-PAA を透析で精製後、FT-IR、NMR によって合成を確認した。

HA は腹腔内で HAse（ヒアルロン酸分解酵素）により迅速分解される。一方で PAA は生体内では分解されない。このため HA-g-PAA では PAA 固定部にエステル結合を用いて、HA と PAA が切断される設計としている。HAse または Lipase、あるいは両者の混合メディア（いずれも $\text{pH}=7.4$ 、PBS）の中で HA-g-PAA をインキュベートし、HA-g-PAA の分子量変化をゲル濾過クロマトグラフィー(GPC)で測定した。

さらに CaCl_2 と混合することにより、図5のコンセプトを実現できるかを検討した。

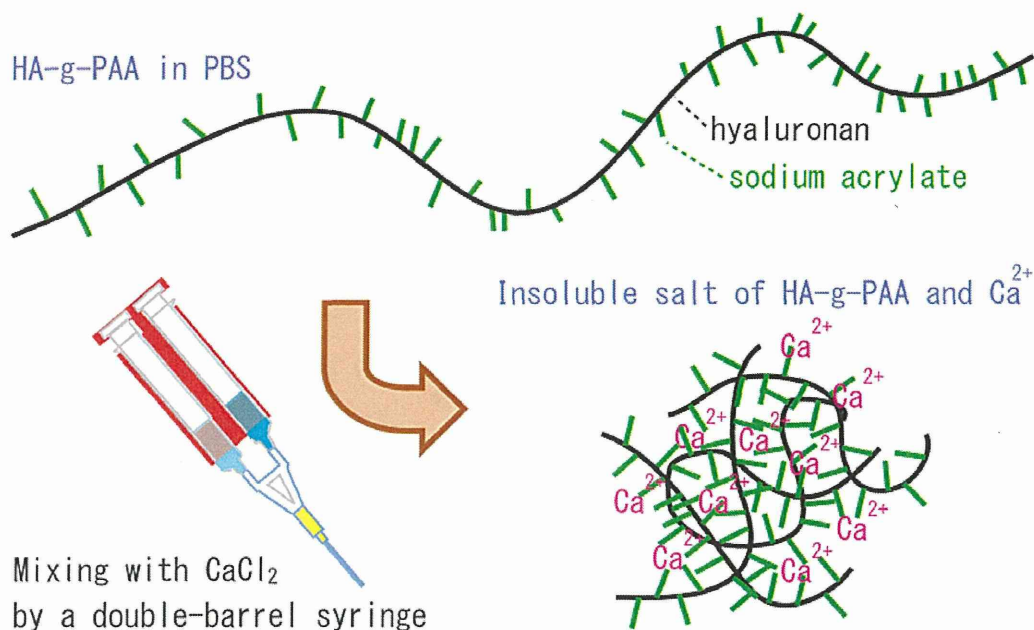


図5 HA-g-PAA/ Ca^{2+} in situ ゲル化システム

C. 研究結果

C-1. ハイブリッドゲルから CDDP 及び HA-IDA の徐放挙動

まず CDDP 未担持の状態、FTSC 修飾を施した HA、HA-IDA、BSA（ウシ血清アルブミン）を封入し、徐放した結果を図6に示す。ストークス 3.63nm の BSA に比べて HA、HA-IDA は3日程度 70~80%徐放された。

さらに CDDP を担持した HA-IDA/CDDP ナノゲル、及び CMC-IDA/CDDP ナノゲルを調製し、HAX ゲルに封入したハイブリッドゲルとして、徐放実験を行った。この時、HA-IDA や CMC に FTSC を修飾して CDDP によるナノゲル化を行っても、ナノゲル化時の高温（90℃）処理において FTSC の退色も見られず、CDDP の錯体形成能にも変化がなかったために、ナノゲル担体である蛍光ポリマー（HA-FTSC-IDA、CMC-FTSC）の徐放率と、ナノゲルを担持した CDDP の徐放率の同時測定が可能になった。この結果を図7に示す。

HA-IDA ナノゲルは HAX 中で CDDP をリリースして CDDP が先に拡散してしまいい、後から担体の HA-IDA が拡散して徐放した。一方で 1 年目に CDDP と

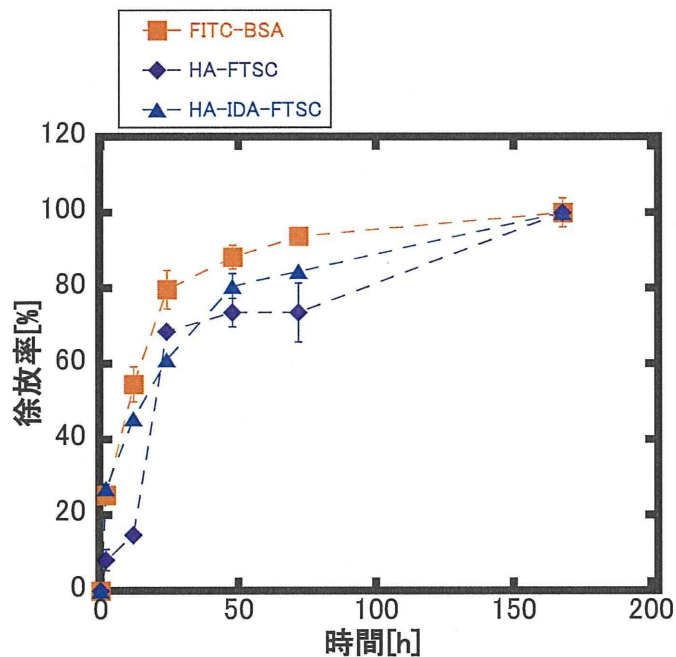


図 6 HAX からのナノゲル担体ポリマーHA-IDA の徐放測定:未修飾 HA、BSA との比較 (CDDP 未担持)

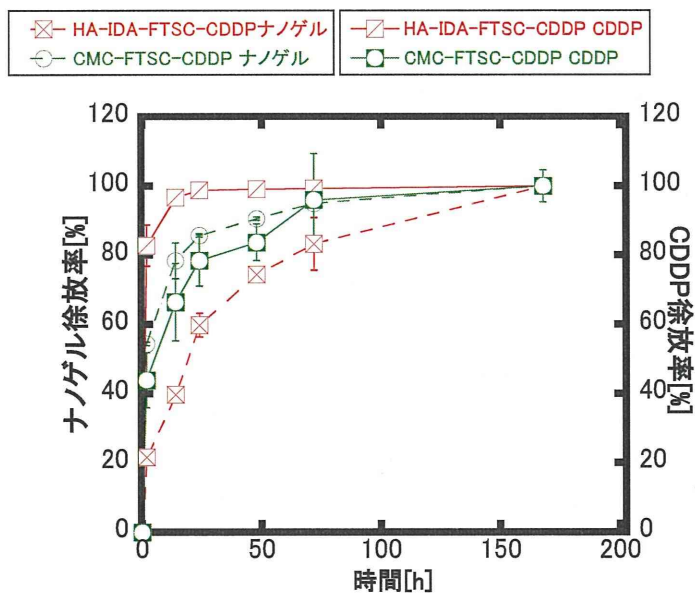


図 7 ハイブリッドゲルからナノゲル (担体ポリマー・HA-IDA または CMC) と CDDP の徐放速度

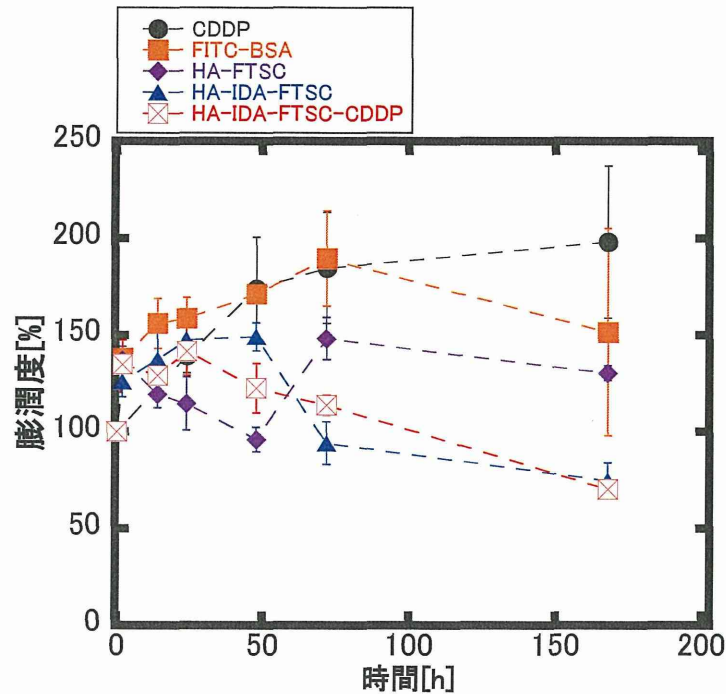


図8 徐放実験時のゲル重量の変化

と CMC は、2 位と 3 位の水酸基でシス型にカルボキシメチル化した場合に、CDDP と配位することが示されている。CMC ナノゲルは HAX 中で CDDP と解離せず、CDDP と錯体形成したまま徐放され、CMC と CDDP の徐放速度はほぼ一致した。1 年目の結果で、PBS 中で CMC と HA-IDA のナノゲルは、HA ナノゲルよりも有意に遅く CDDP を徐放した。しかし、HAX 中ではその挙動は異なり、HA-IDA は HAX 中では CDDP を解離してしまうことが明らかになった。このため IDA に変わる CDDP リガンドを修飾する必要性が示唆された。

図7において、ナノゲル担体である HA-IDA と CMC の徐放速度を比べると HA-IDA の方がゆっくり徐放される。CDDP の解離とも合わせると、HAX が HA-IDA 同様にヒアルロン酸骨格から成るために、相溶性が高く、また解離した CDDP が、HAX と HA-IDA にそれぞれ一座ずつ配位して、ブリッジとなり HAX マトリックス中に捕捉されて、拡散速度が遅くなるとも考えられる。

ゲルの重量変化を図8に示す。図6、7の徐放実験において、CDDP や BSA を直接封入すると、HAX のヒドラジド基が CDDP に錯配位する、HAX のアルデヒド基が BSA のアミノ基と反応することにより、架橋点密度が減少して、ゲルの膨潤が大きくなる。一方で HA、HA-IDA、HA-IDA/CDDP では顕著な膨潤の増加も見られない。

C-2. HA-g-PAA の合成・分解挙動の定量とカルシウムイオン架橋の実証

下記に ^1H NMR の測定結果を示す。合成法の検討を行い、HA-g-PAA の合成に成功した。FT-IR によっても確かに HA-g-PAA が合成されていることが確認された。

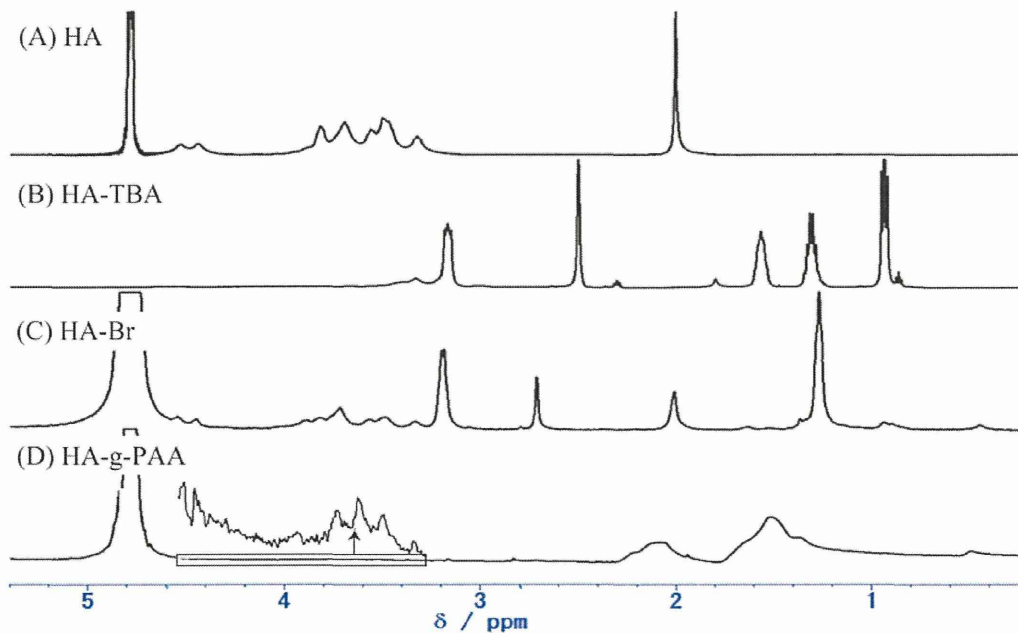


図9 ^1H NMR (A)未修飾 HA (B)HA-TBA (C)HA-Br (D)HA-g-PAA

NMR 積分値より、PAA 分率は 80%、HA が 20%であり、PAA の分子量はモノマー転化率と Br 修飾率から重合度 80 程度、分子量は 10kDa 以下であることがわかった。これは HA と PAA のエステル結合が切断され、分解されれば PAA は腎臓から十分に排泄されることを意味する。

実際に HA-g-PAA が生理環境下で分解されるかを、GPC によって検証した(図 10)。PBS、10unit/mL の HAse、Lipase、HAse+Lipase の 4 種類のメディア中、37°C1 週間で分解実験を行い、GPC によって分子量測定を行った。未修飾の HA を腹腔に投与すると、速やかに腹腔液 HAse で分解することが報告されている。しかしながら、HA-g-PAA は HAse によって分解がほとんど促進されず、腹腔中で 1 週間程度存在できることが期待される。さらに Lipase では分解が著しく加速された。またこの加水分解は PBS 中でもゆっくりと起こることが示された。

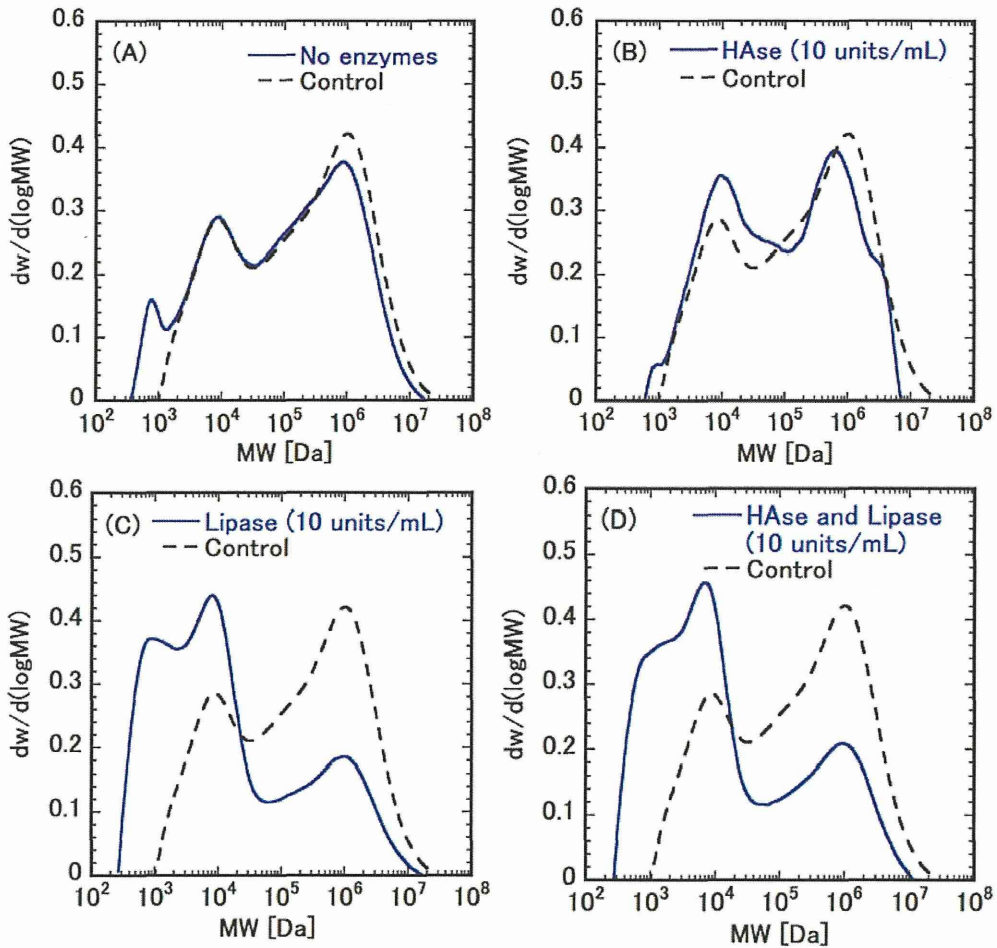


図9 HA-g-PAA の分解実験、分子量分布測定 (A)PBS (B)HAse (C)Lipase (D)HAse and Lipase

さらに、図11に示すように、得られた HA-g-PAA を PBS+40mM CaCl_2 と混合すると一瞬でゲル化が起こった。

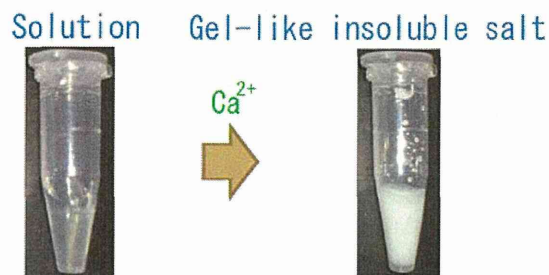


図11 HA-g-PAA/ CaCl_2 in situ 架橋ゲル

D. 考察

本研究で目指す CDDP 徐放ハイブリッドゲルシステムの CDDP 徐放挙動を検証した。HA-IDA/CDDP ナノゲルは、in situ 架橋ゲル (HAX) 中で CDDP を徐放してしまい、目的のような自由自在の制御は実現できなかった。一方で CMC/CDDP ナノゲルは、ほぼ目標とするような徐放挙動を得ることができた。将来 CMC 分子量の大きなナノゲルの作製と、ゲル網目の制御によって、ハイブリッドゲルシステムに応用可能と思われる。一方で、本研究2年目において CMC は HA-IDA よりも播種細胞株への取り込み能が劣ることが示されているために、HA ベースの安定なナノゲルの作製は課題である。

このためナノゲル担体ポリマー：HA-IDA と CDDP 錯体形成定数を向上することは有効である。HA-IDA のイミノ二酢酸部分をより配位定数の大きなマロン酸 (MA) に着目し、HA-MA を合成するとともに、HA-MA の分子量を上げて、拡散遅延を行うことが解決法の一つである。さらに拡散係数を最大限に落とすために HA-MA をアルデヒド化して、HAX ゲルと一体化することも有意義と考えられた。これらの検討を、本年度、分担者・山口が行った。

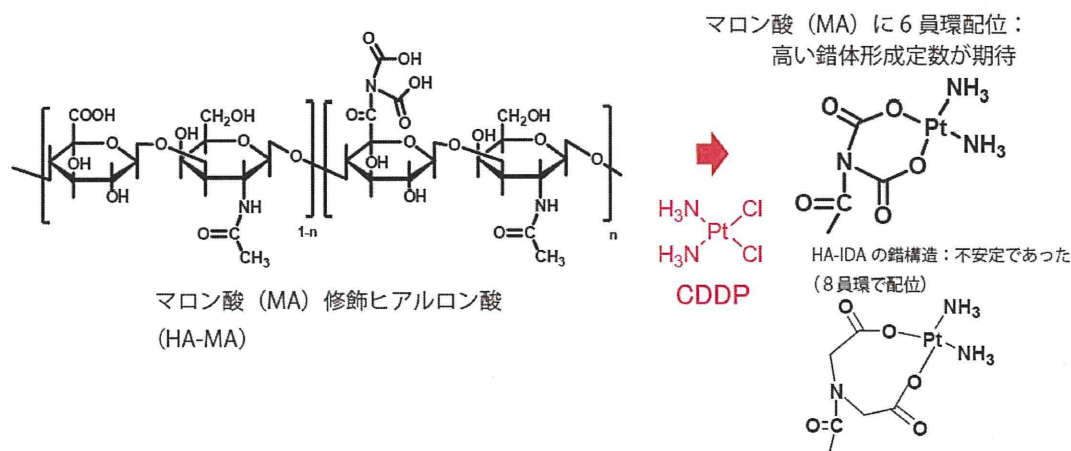


図 1 2 マロン酸修飾 HA-MA の開発

一方で大きく材料設計に新たな視点を加え、生体に安全なカルシウムイオン架橋でゲル化する材料：HA-g-PAA の開発に成功した。さらに PBS や生理食塩水下におけるカルシウムイオンによるゲル化に成功した。

将来は図 1 3 に示すように、HA-g-PAA は PAA が CMC と同様に CDDP と二座配位することが期待できる。このため将来 HA-g-PAA と CDDP を混合してなる新たなナノゲルが作製できる。HA-g-PAA/CDDP ナノゲルは HAX やクリッ

ク HA ゲルを用いて、ナノゲルを in situ 架橋ゲルに封入する際に、予め Ca^{2+} よりナノゲルを不溶化してゲル粒子にする、あるいは in situ 架橋ゲルの片側に Ca^{2+} を溶かし、片側に HA-g-PAA/CDDP ナノゲルを封入することによって、徐放遅延を行うことが可能と考えられる。

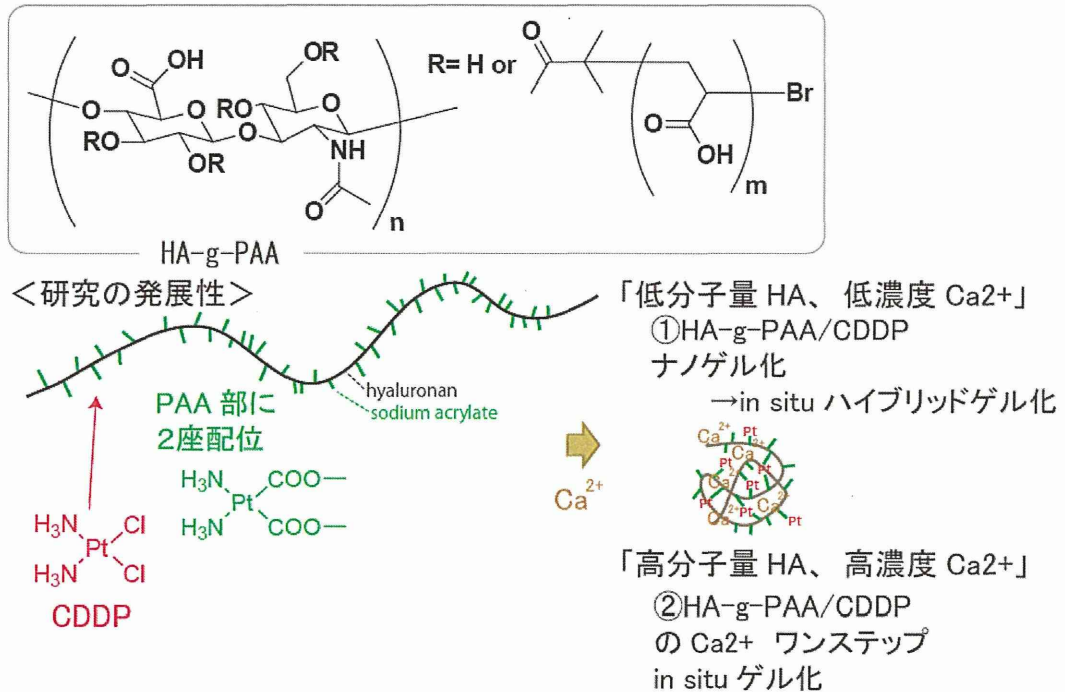


図 1 3 HA-g-PAA を用いた将来展望

さらにハイブリッド化せずとも、2wt%相当の HA-g-PAA を Ca^{2+} で in situ 架橋することによって、一体化ゲルともすることができる。北山の結果に示すように、HA-g-PAA ゲルは腹腔内で Ca^{2+} の放出によるゆっくりとした可溶化が可能になるため、ナノゲル化を行わなくとも、一体ゲルでの徐放も可能になると考えられる。

E. 結論

1年目のクリック *in situ* ゲルとナノゲルの開発、2年目のナノゲルポリマーの標的性の実証に基づき、3年目にはハイブリッドゲル化の検討を行った。

HA-IDA と CDDP の錯体形成定数が最適化されておらず、*in situ* ゲル内でナノゲルが CDDP を徐放し、当初の製剤設計を実現できなかった。一方で CMC ナノゲルは当初の徐放挙動を実現した。

課題となった CDDP との錯体構造を制御するために、さらに本年度・山口が HA-MA の開発を検討した。さらに拡散制御のみに頼らず、ナノゲルに *in situ* 架橋反応基を導入し、分解によってのみ CDDP が徐放される系の構築に着手した（後述）。ナノゲルの拡散制御に関しては、HA-MA ナノゲルの完成と分子量の変更、*in situ* 架橋ゲルのポリマー濃度の変更による網羅的な実験を今後行う。

2年半の検討結果に基づき、Ca²⁺架橋によりゲル化する HA-g-PAA の設計と合成を新たに行った。HA-IDA や HA-MA と同様に CDDP 担持が可能である。さらにこの材料の利点はフィブリン糊で臨床適用となっている安全な Ca²⁺を架橋に用いること、Ca²⁺濃度制御による物性制御や溶解制御が容易であることが挙げられる。

本チームで最終目標の実現に対して引き続き研究を継続することにより、1～2年以内に目的を実現するとともに、付随的に新たなヒアルロン酸誘導体に関する多くの知見が社会に還元されていくと考える。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Shigenobu Emoto, Hironori Yamaguchi, Takao Kamei, Hironori Ishigami, Takashi Suhara, Yukimitsu Suzuki, Taichi Ito, Joji Kitayama, Toshiaki Watanabe

“Intraperitoneal administration of cisplatin via an in situ cross-linkable hyaluronic acid-based hydrogel for peritoneal dissemination of gastric cancer”

Surgery Today (in press)

2) Atsushi Shimizu, Takashi Suhara, Taichi Ito, Kiyohiko Omichi, Katsutoshi Naruse, Kiyoshi Hasegawa, Norihiro Kokudo

“A New Hepatectomy-Induced Postoperative Adhesion Model in Rats and Evaluation of Anti-adhesion Material Efficacy”

Surgery Today (in press)

3) Yuuki Sugawara, Hidenori Kuroki, Takanori Tamaki, Hidenori Ohashi, Taichi Ito, Takeo Yamaguchi,

“Conversion of a molecular signal into a visual color based on the permeation of nanoparticles through a biomolecule-recognition gating membrane”

Anal. Methods, 4(9), 2635-2637 (2012)

2. 学会発表

国際学会

1) An ion-crosslinked hydrogel composed of dendritic copolymers Yoshiyuki Nakagawa, Satoshi Nakasako, Taichi Ito, Symposium on New Technology for Cell-based Drug Assay, Ichijo Hall, Yayoi Auditorium, The University of Tokyo, 2012年12月10日 38

2) An in situ crosslinked hydrogel of hyaluronan produced via copper-free click chemistry, Akira Takahashi, Takashi Suhara, Yukimitsu Suzuki, Kiyohiko Omichi, Atsushi Shimizu, Kiyoshi Hasegawa, Norihiro Kokudo, Taichi Ito, Symposium on New Technology for Cell-based Drug Assay, Ichijo Hall, Yayoi Auditorium, The University of Tokyo, 2012年12月10日 37

3) Preparation of uniformly-sized microspheres of hemoglobin and albumin as oxygen carriers by the Shirasu porous glass membrane emulsification technique, Yao-Tong Lai, Mayu Sato, Yukimitsu Suzuki, Kazuki Akamatsu, Shin-ichi Nakao, Sakai Yasuyuki, Taichi Ito, Symposium on New Technology for Cell-based Drug Assay, Ichijo Hall, Yayoi Auditorium, The University of Tokyo, 2012年12月10日 36

4) A New Hepatectomy-Induced Postoperative Adhesion Model in Rats and Effects of Anti-adhesion Materials Atsushi Shimizu Taichi Ito, Takashi Suhara, Kiyohiko Omichi, Kiyoshi Hasegawa, Norihiro Kokudo, American College of Surgeons the 98th Clinical Congress, マコーミックプレイス シカゴ 2012年10月1日

5) In situ crosslinkable hydrogel for rapid engineering of vascular-like structures by using electrochemical detachment of cells Tatsuto Kageyama, Taichi Ito, Hiroaki Suzuki, Junji Fukuda 2012 MRS FALL MEETING, Boston, Massachusetts, 2012年11月25-30日

国内学会

1) 新規イオン応答性 dendritic ポリマーの創製 山田真理子・伊藤大知
化学工学会 第78年会 大阪大学 豊中キャンパス 大阪 2013年3月17-19日 E320

2) Copper-free click chemistry を用いた再生医療用マイクロカプセルの創製
高橋彬・酒井康行・伊藤大知 化学工学会 第78年会 大阪大学 豊中キャンパス 大阪 2013年3月17-19日 F207

3) キトサン / ポリアクリル酸グラフト樹状高分子を用いた新規 in situ 架橋
ポリイオンコンプレックスゲルの開発 迫田龍・中裕聡・伊藤大知・市村重俊
化学工学会 第78年会 大阪大学 豊中キャンパス 大阪 2013年3月17-19日 D120

4) グラフト樹状高分子を用いた生体内イオン架橋水素ゲルの創製 中川慶

之・中裕聡・伊藤大知 化学工学会 第78年会 大阪大学 豊中キャンパス 大阪 2013年3月17-19日 D119

5) キトサン/ポリアクリル酸グラフト樹状高分子を用いた新規 *in situ* 架橋ゲルの開発 迫田龍・中裕聡・伊藤大知・市村重俊 第15回化学工学会学生発表会(米沢大会) 山形大学工学部 山形 2013年3月2日 A22

6) スタティックミキサーを用いた医療用 *in situ* 架橋ハイドロゲルの反応混合プロセスの研究 穂積卓朗・伊藤大知 東京大学先端医療シーズ開発フォーラム 東京 2013年1月25日 H3

7) 腹膜播種治療のための *in situ* ゲル-ナノゲルハイブリッドシステムの開発 平本翔大・江本成伸・山口博紀・石上浩徳・北山丈二・伊藤大知 東京大学先端医療シーズ開発フォーラム 東京 2013年1月25日 H1

8) 止血効果を有する癒着防止材料開発のためのヒアルロン酸/ポリリン酸 *in situ* 架橋ハイドロゲルの創製 青木照夫・大道清彦・清水篤志・長谷川潔・國土典宏・伊藤大知 東京大学先端医療シーズ開発フォーラム 東京 2013年1月25日 F7

9) injectable な医用ハイドロゲルの材料開発ー腹膜癒着・腹膜播種・がん免疫療法・再生医療への応用 伊藤大知 情報協会招待講演 秋葉原 2012年12月18日

10) カルボキシメチルデキストランを用いたクリック反応架橋ゲルの開発 高橋彬・須原宜史・鈴木幸光・大道清彦・清水篤志・長谷川潔・國土典宏・伊藤大知 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012 仙台国際センター 宮城 2012年11月26-27日 PH24

11) 肝臓切除癒着における *in situ* 架橋ヒアルロン酸ハイドロゲル癒着防止材の開発 須原宜史・青木照夫・大道清彦・清水篤志・長谷川潔・國土典宏・伊藤大知 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012 仙台国際センター 宮城 2012年11月26-27日 PB14

12) ヘモグロビンを用いた SPG 膜乳化法による新規人工酸素運搬体の開発 Yao-Tong Lai・佐藤真優・赤松憲樹・中尾真一・酒井康行・伊藤大知 日本バイ

オマテリアル学会シンポジウム 2012 仙台国際センター 宮城 2012 年 11 月
26-27 日 PY31

13) カッパーフリークリックハイドロゲルの開発と *in vivo* 生体適合性の評価
高橋彬・須原宜史・伊藤大知 膜シンポジウム 2012 神戸大学 六甲台第 2 キャンパス 兵庫 2012 年 11 月 6-7 日 221

14) 腹膜播種に対するシスプラチン担持 *in situ* 架橋ゲルを用いた腹腔内化学療法
江本成伸・山口博紀・亀井隆雄・須原宜史・鈴木幸光・伊藤大知・石神浩徳・北山丈二・渡邊聡明 日本癌治療学会 パシフィコ横浜 神奈川 2012 年 10 月 25-27 日

15) 電気化学的細胞脱離とスマートバイオマテリアルを用いたティッシュエンジニアリング
景山達斗・伊藤大知・鈴木博章・福田淳二 第 64 回日本生物工学会 第 44 回秋季大会 神戸国際会議場 兵庫 2012 年 10 月 24-26 日 (口頭)

16) 電気化学的細胞脱離と *in situ* ゲル化スマートバイオマテリアルを用いた血管様構造の構築
景山達斗・掛川貴弘・大崎達哉・伊藤大知・鈴木博章・福田淳二 化学工学会 第 44 回秋季大会 東北大学 川内北キャンパス 宮城 2012 年 9 月 19-21 日 D206

17) ポリアクリル酸グラフトヒアルロン酸を用いた生体内イオン架橋ゲルの創製
中裕聡・伊藤大知 化学工学会 第 44 回秋季大会 東北大学 川内北キャンパス 宮城 2012 年 9 月 19-21 日 V303

18) Preparation of monodispersed poly(Methacryloxypropyl tris(trimethylsiloxy) silane) microspheres via SPG membrane emulsification technique
Yao-Tong Lai, Kazuki Akamatsu, Shin-ichi Nakao, Yasuyuki Sakai, Taichi Ito 化学工学会 第 44 回秋季大会 東北大学川内北キャンパス 宮城 2012 年 9 月 19-21 日

19) ラット肝切除術後癒着モデルを用いた癒着防止材料の有効性の比較研究
大道清彦・清水篤志・須原宜史・宮田陽一・青木琢・阪本良弘・菅原寧彦・伊藤大知・長谷川潔・國土典宏 第 67 回日本消化器外科学会総会 富山国際会議場 富山 2012 年 7 月 18-20 日

20) SPG 膜乳化法によるヘモグロビンベース新規人工酸素運搬体の開発 Lai

Yao-Tong、佐藤真優・赤松憲樹・中尾真一・酒井康行・伊藤大知 第11回日本再生医療学会総会 パシフィコ横浜 2012年6月14日 D-5-71

21) Copper-free click chemistry を用いた医用 in situ 架橋ゲルの創製 高橋彬・鈴木幸光・伊藤大知 第11回日本再生医療学会総会 パシフィコ横浜 2012年6月14日 O-27-5

22) ダブル in situ 架橋を可能にするフィブリン-ヒアルロン酸クリックハイドロゲルの創製 須原宜史・伊藤大知 第11回日本再生医療学会総会 パシフィコ横浜 2012年6月13日 A-7-37

23) Development of hemoglobin-based oxygen carriers via SPG membrane emulsification technique Yao-Tong Lai, Mayu Sato, Kazuki Akamatsu, Shin-ichi Nakao, Yasuyuki Sakai, Taichi Ito 日本膜学会第34年会 早稲田大学西早稲田キャンパス 63号館 2012年5月9日

24) 新規イオン応答性 dendritic ポリマーの創製 山田真理子・伊藤大知 日本膜学会第34年会 早稲田大学西早稲田キャンパス 63号館 2012年5月9日

25) ポリリン酸修飾ヒアルロン酸イオン架橋ゲルの創製 青木照夫・伊藤大知 日本膜学会第34年会 早稲田大学西早稲田キャンパス 63号館 2012年5月9日

26) イオン認識ゲート膜の開発 伊藤大知 日本膜学会第34年会 早稲田大学西早稲田キャンパス 63号館 2012年5月9日

27) ラット肝切除による新たな腹腔内癒着モデルの開発と癒着防止材料の有効性に関する検討 清水篤志・伊藤大知・須原宜史・長谷川潔・國土典宏 第112回日本外科学会定期学術集会 幕張メッセホテルニューオータニ幕張 千葉 2012年4月12-14日