

令和元年6月17日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05422

研究課題名(和文) 超分子薬剤による革新的な血管内膜肥厚ならびに動脈硬化病変抑制法の開発

研究課題名(英文) Development of novel supramolecular drug for the treatments of neointimal lesions and aortic aneurysm

研究代表者

三浦 裕 (Miura, Yutaka)

東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・客員研究員

研究者番号：40557980

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、全身投与によって内膜肥厚ならびに動脈瘤を治療可能な新規超分子薬剤の開発を行った。また、新規超分子薬剤の医療応用における更なるポテンシャルを確認するために、動脈硬化症モデルを用いた実験に加えて、担がんマウスに対する薬効試験も実施した。内膜肥厚ならびに動脈瘤を対象とした実験では、内膜肥厚や動脈瘤の形成を有意に抑制することがin vivoで示された。さらに、薬剤耐性などがん幹細胞様の性質を有する舌がん細胞株OSC-19を用いた実験では、腫瘍の増殖を抑える効果が確認されている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、血管内膜肥厚や動脈硬化症などの脈管系疾患を根治に至らしめる薬剤で上市されたものは存在しない。そのため、同疾患の治療に於いては、低侵襲かつ継続的な薬物治療が可能な新規治療法の確立が求められていた。本研究では超分子化学の側面から新たに脈管系疾患を対象とした薬剤の開発を行い、血管内膜肥厚ならびに動脈瘤の進行を抑制する成果を得ている。日本における死亡原因の上位は心臓・血管に由来する疾病であり、これに対する革新的な治療戦略の開発は我が国の将来にとって最も重要な基盤研究の一つと位置づけられ、本研究の成果が今後の医療に役立つことが期待されている。

研究成果の概要(英文)：This work deals with the development of novel supramolecular drug for the treatments of neointimal lesions and aortic aneurysm in rats. Moreover, to evaluate the potentials in supramolecular drug as an anti-cancer agent, drug-effect tests were performed against a head and neck tumor model. Our findings suggest that the novel supramolecular drug achieves specific delivery of rapamycin to the rat abdominal aortic aneurysm, neointimal lesions, and solid tumor, and might contribute to establishing a drug therapy approach targeting both aortic diseases and malignant cancers.

研究分野：医療工学

キーワード：超分子化学 ナノ材料

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年の医学研究では、分析機器や分析手法の急速な進歩によって、これまでよりも一歩進んだ疾患メカニズムの解明が進みつつある。例えば心臓・血管外科学の分野に於いては、病態の進行に炎症性サイトカインや炎症性マクロファージなどが重要な役割を果たしていることが解明されている。このような発見は疾患のメカニズムや病態の進行を理解する上では医学的に非常に重要だが、同時に、心臓・血管外科学分野の疾患については、その根源を継続的に治療しない限り病気の完治が困難であることを意味している。そのため、世界中で多くの研究者が新薬の開発に挑戦しているが、それら殆どの化合物は生物学的利用効率の低さが判明して臨床試験へも進むことができていない。実際、新薬候補化合物が水溶性であった場合は、投与後の全身拡散により薬剤の病巣への到達が難しいことや到達後に短時間しか疾患部に残ってられないことから投与量を増やす必要があり、用量制限毒性の危険性が高まる。新薬の候補物質の60%以上を占める疎水性化合物の場合は、そもそも水に溶けないために全身投与薬として使用することができない。それ故、他の治療機器への薬剤の埋め込みなどが試みられているものの、その場合の効果は一時的なものであり、長期間にわたる治療には対応が難しい状況となっている。血管外科の扱う疾患群なかでは、血管内膜肥厚や動脈硬化症への薬剤放出ステントがその代表例となっている。この薬剤放出ステントについては既に医療現場において実用化されており、高い治療効果を示している。しかしながら、薬剤放出ステントでの治療も短期的薬剤治療となるため、再狭窄の危険性などが払拭できていない。さらに、薬剤放出ステントは微小な(初期の)血管疾患には適用できないことや治療可能な部位、血管のサイズに制限があるなどの問題点も存在する。そのため、血管疾患の治療に於いては、低侵襲かつ継続的な薬物治療が可能な新たな視点からの薬物開発ならびに新規治療法の確立が求められていた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、新規に合成した超分子薬剤の全身投与によって、継続的に内膜肥厚ならびに動脈硬化症に起因する疾患を薬物治療する新規治療戦略を確立することにある。具体的には(1)環状構造を有する疎水性低分子薬剤・ラパマイシン等のナノメートルサイズの空間空隙を生体適合性高分子化合物で縫い合わせる分子縫合技術を確認し、この技術によってポリロタキサン様の構造を有する新規水溶性超分子医薬を開発する。さらに(2)これらの新規薬剤の全身投与によって内膜肥厚や動脈硬化症に起因する疾患など、これまでに臨床に於いて継続的な薬物治療が皆無もしくは効果を示していない心臓・血管疾患に対して革新的な治療戦略を提供することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究は、上記の背景に基づき、以下の課題について検討した。

- (1) ラパマイシンを有する超分子薬剤の調製
- (2) 内膜肥厚に対する超分子薬剤の薬効確認
- (3) 動脈瘤に対する超分子薬剤の薬効確認

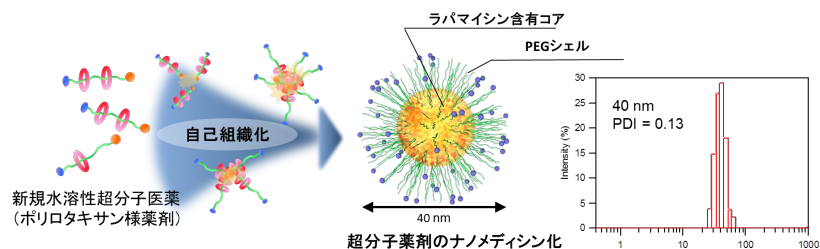
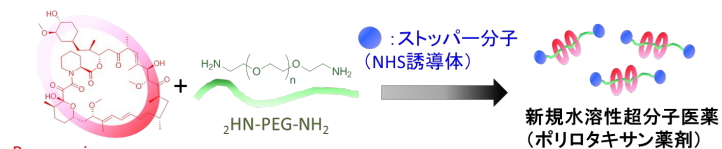
また、得られた超分子薬剤の医療応用における更なるポテンシャルを確認するため、次の課題についての検討も併せて実施した。

- (4) 超分子薬剤のがん治療への応用展開

4. 研究成果

(1) ラパマイシンを有する超分子薬剤の調製

現在、本項目に関しては特許申請の手続き中であるため、以下に超分子薬剤の合成に関する概要を述べる。本研究では、環状疎水性薬剤であるラパマイシンと末端官能性ポリエチレングリコール(PEG)の混合溶液へストッパー分子となる NHS 誘導体を添加することによって、新規なポリロタキサン様薬剤(超分子薬剤)を合成した(図1)。さ



さらに、得られた新規薬剤を水中で自己組織化させることによって、内部にラパマイシンが内包され、かつ、外側が PEG で覆われたナノメディン (Rapa/m) を調製可能になることを見出ししている(図2)。光散乱測定によって得られた Rapa/m は平均粒径 40 nm、分散度 0.13 である球

状構造を有していることを確認した(図2)。また、Rapa/m が pH7.4 の水、リン酸バッファード中で安定であることも確認できている。

(2) 内膜肥厚に対する超分子薬剤の薬効確認

アテローム性動脈硬化症の初期病変である内膜肥厚は、血管内皮細胞の傷害により惹起されるという傷害反応説が有力である。血管内皮細胞が傷害をうけると、中膜における平滑筋細胞(smooth muscle cell: SMC)が局所で増殖を始め、内弾性板を越えて内膜側に遊走し更に増殖する。これに細胞外基質(extracellular matrix: ECM)の合成が加わり、内膜肥厚が形成される。内膜肥厚は冠動脈疾患に対するステント治療後の再狭窄や、末梢動脈疾患に対するバイパス術後のグラフト狭窄の原因であり、現在まで様々な治療法が試みられてきたもののこれを完全に予防するには至っていない。従来薬物療法は、低分子量化合物の拡散性から薬剤が全身に分布し、疾患部位以外への副作用が問題となることから、薬剤の体内分布を量的、時間的、空間的に制御可能であるナノサイズのキャリアーを用いた drug delivery system (DDS) の必要性が議論されていた。そこで本研究では内膜肥厚病変に対する Rapa/m の薬理効果について検討した。内膜肥厚の動物モデルとして、バルーンカテーテルにより左総頸動脈全長に擦過傷害を加えるバルーン擦過モデルを用いた。粒子直径 40 nm の Rapa/m を全身投与し、ラット頸動脈内膜肥厚病変に対する薬理学的効果を検証した。具体的にはバルーン傷害後 7 日目のラットに対して Rapa/m を尾静脈内投与し(投与量 = ラパマイシン換算にて 5-10mg/kg)、免疫組織学的手法を用いた評価を行った(n=3)。Vehicle を含む全ての群に於いて、観察期間中の体重は増加し続けた。組織学的評価では用量依存的な薬効も確認されている。内膜肥厚病変の中膜に対する面積比は Rapa/m (10 mg/kg) 群が有意に vehicle 群より小さく(P < 0.05)、内膜肥厚病変中の細胞数も有意に少なかった(P < 0.001)。これらの結果は、Rapa/m が静脈内投与後に内膜肥厚病変に集積し、局所で薬効を発揮したことを示唆している。本検討により Rapa/m が安定な注射剤として有効であり、内膜肥厚病変における細胞増殖の抑制と内膜肥厚形成を抑えることが明らかとなった。

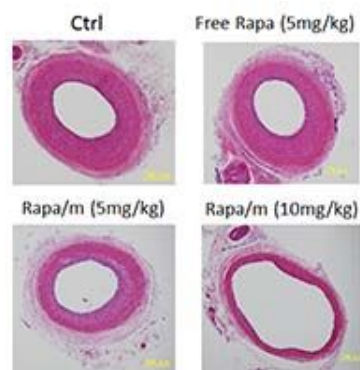


図3 内膜肥厚症に対する Rapa/m の薬理効果

(3) 動脈瘤に対する超分子薬剤の薬効確認

大動脈瘤は破裂すると致命的な疾患であるが、経時的に拡大し、大動脈径の増加とともに破裂のリスクが増大することが知られている。現在の大動脈瘤治療は破裂のリスクが高い症例、すなわち腹部大動脈瘤では瘤径 50-55mm 以上の症例には瘤切除、人工血管置換術あるいはステントグラフト挿入術などの侵襲的治療が考慮される。一方それに満たない小瘤径の腹部大動脈瘤に対しては慎重に経過観察が行われるのみで、積極的に瘤径拡大を抑制する有効な治療法は未だに示されていない。これまでに動物実験やヒトにおける観察研究などで種々の薬剤(propranolol、doxycycline、statins、angiotensin-converting enzyme inhibitors、angiotensin-receptor blockers など)による大動脈瘤径拡大の抑制に関する検討が進められてきたが、薬効と投与量のバランスが問題となり、未だ上市に至っている薬剤はない。上述の内膜肥厚症と同様に動脈瘤の治療に於いても薬剤の体内分布を量的、時間的、空間的に制御可能である新規な薬剤の開発が求められていた。そこで本実験では大動脈瘤に対する Rapa/m の薬理効果について検討を実施した。本研究の動脈瘤モデルとしては、Anidjar と Dobrin により報告されたエラストーゼ誘導腹部大動脈瘤モデルを準備した。モデル作成後 7 日目に 10 mg/kg と 1 mg/kg の Rapa/m、フリーのラパマイシン(Free Rapa)、コントロール(Ctrl)としての PBS を投与し、瘤の形成を比較した。また、組織学的評価によって弾性板の形状を確認した。図4に示すように、PBS 群と Free Rapa 群では腹部に動脈瘤の形成が確認された。一方で Rapa/m 投与群は用量依存的な動脈瘤形成の抑制が見出されている(図4)。組織学的な評価でも Rapa/m 投与群では弾性板が保持されており(図5)、本研究で新たに合成された超分子薬剤の有効性が明らかとなっている。

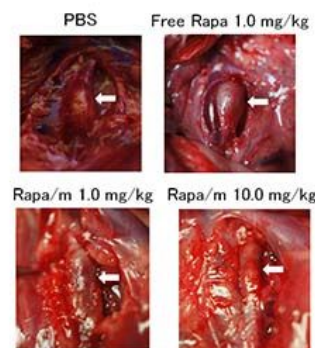


図4 動脈瘤形成に対する Rapa/m の薬理効果

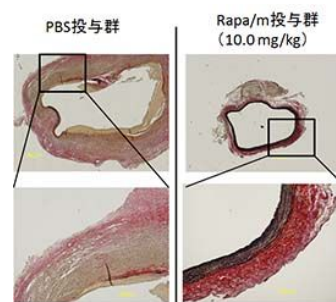


図5 動脈瘤の EVG 染色

(4) 超分子薬剤のがん治療への応用展開

本研究で得られた超分子薬剤は、全身投与にて脈管系疾患の治療に対して有効であることが

示されてきた。そこで、Rapa/m の医療応用における更なるポテンシャルを確認するために、がん細胞を用いた実験についても実施した。対象となる腫瘍細胞としては舌がん細胞株 OSC-19 を選択した。OSC-19 は CD44v が発現しているがん細胞であり、薬剤耐性などがん幹細胞様の表現系を有している。はじめに、Bodipy-FL で蛍光標識した Rapa/m を調製し、OSC-19 に対する取込実験を行った。図 6 に示すように、Rapa/m は経時的に細胞内へ取り込まれ、24-48 時間後には、細胞質内のリソソームと共同在することが確認された。さらに、OSC-19 を皮下移植した担がんマウスを用いて抗腫瘍効果についての評価を行った。具体的には、OSC-19 皮下移植モデルに対して移植 4 日後から Rapa/m を 10mg/kg の dose で 2 日おきに 4 回尾静脈注射し、腫瘍の体積変化、及びマウスの体重変化を計測した (n=5)。Ctrl としては Free のラパマイシンを 1mg/kg の dose にて投与を行った。動物実験の結果では、Rapa/m が PBS 群や Ctrl 群に対して優位に腫瘍の増殖を抑制することが確認された (図 7A)。また、投与期間中の顕著な体重減少は確認されなかった (図 7B)。これらの実験結果は、本研究で得られた新規な超分子薬剤が脈管系の疾患のみならず、がんの治療薬としても有効であることを示唆している。

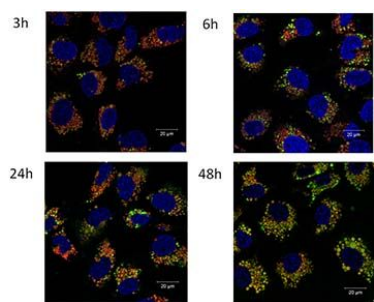


図 6 OSC-19 細胞株に対する Rapa/m の取込
Red: LysoTracker Deep red
Green: Rapa/m
Blue: nucleus

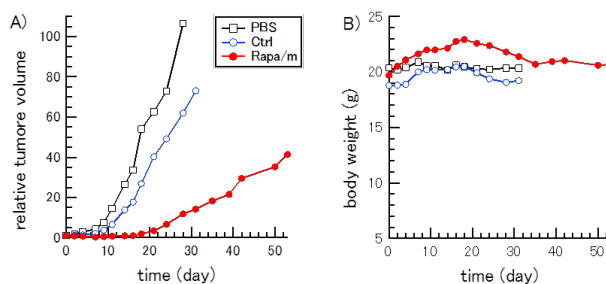


図 7 OSC-19 皮下移植モデルに対する A) 抗腫瘍効果と B) 体重推移

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

1. K. Suzuki, Y. Miura, Y. Mochida, T. Miyazaki, K. Toh, Y. Anraku, V. Melo, X. Liu, T. Ishii, O. Nagano, H. Saka, H. Cabral, K. Kataoka, Glucose transporter 1-mediated vascular translocation of nanomedicines enhances accumulation and efficacy in solid tumors, *J. Control. Release*, 301, 2019, 28-41. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.02.021, [査読有]
2. T. Chida, Y. Miura, H. Cabral, T. Nomoto, K. Kataoka, N. Nishiyama, Epirubicin-loaded polymeric micelles effectively treat axillary lymph nodes metastasis of breast cancer through selective accumulation and pH-triggered drug release, *J. Control. Release*, 292, 2018, 130-140. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.10.035, [査読有]
3. M. Sahara, Y. Miura, H. Cabral, D. Akagi, Y. Anraku, A. Kishimura, M. Sano, T. Miyazaki, N. Nakamura, A. Nishiyama, K. Kataoka, H. Koyama, K. Hoshina, Targeting ability of self-assembled nanomedicines in rat acute limb ischemia model is affected by size, *J. Control. Release*, 286, 2018, 394-401. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.07.049, [査読有]
4. H. Wu, A. Tao, J. D. Martin, S. Quader, X. Liu, K. Takahashi, L. Hespel, Y. Miura, Y. Hayakawa, T. Irimura, H. Cabral, K. Kataoka, Proteasome inhibitor loaded micelles enhance antitumor activity through macrophage reprogramming by NF- κ B inhibition, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106, 2017, 2438-2446. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.03.031, [査読有]
5. K. Miyano, H. Cabral, Y. Miura, Y. Matsumoto, Y. Mochida, H. Kinoh, K. Iwata, O. Nagato, H. Saya, N. Nishiyama, K. Kataoka, T. Yamasoba, cRGD peptide installation on cisplatin-loaded nanomedicines enhances efficacy against locally advanced head and neck squamous cell carcinoma bearing cancer stem-like cells, *J. Control. Release*, 261, 2017, 275-286. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.06.021, [査読有]
6. S. Quader, X. Liu, Y. Chen, P. Mi, T. Chida, T. Ishii, Y. Miura, N. Nishiyama, H. Cabral, K. Kataoka, cRGD peptide-installed epirubicin-loaded polymeric micelles for effective targeted therapy against brain tumors. *J. Control. Release*, 258, 2017, 56-66. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.04.033, [査読有]
7. T. Shirasu, H. Koyama, Y. Miura, K. Hoshina, K. Kataoka, T. Watanabe, Nanoparticles

- effectively target rapamycin delivery to sites of experimental aortic aneurysm in rats. PLOS ONE, 11(6), 2016, e0157813. DOI: 10.1371/journal.pone.0157813, [査読有]
8. R. Taniguchi, Y. Miura, H. Koyama, T. Chida, Y. Anraku, A. Kishimura, K. Shigematsu, K. Kataoka, T. Watanabe, Adequately-sized nanocarriers allow sustained targeted drug delivery to neointimal lesions in rat arteries. Mol. Pharmaceutics, 13(6), 2016, 2108-2116. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00219, [査読有]

[学会発表] (計 23 件)

1. 三浦裕、須原正光、安楽泰孝、保科克行、カブラル オラシオ、急性下肢虚血に対する高分子ナノ粒子を用いたドラッグデリバリー、第 67 回高分子討論会、北海道大学 札幌キャンパス、札幌市、北海道、Sept. 14, 2018.
2. Y. Mochida, H. Cabral, Y. Miura, K. Osada, N. Nishiyama, K. Kataoka, Helical polymer structure provides platinum-loaded polymeric micelles with favorable size and stability for effective tumor-targeting, 256th ACS National Meeting & Exposition, Boston, Massachusetts, USA, Aug. 19, 2018.
3. J. D. Martin, H. Wu, A. Tao, S. Quader, X. Liu, K. Takahashi, L. Hespel, Y. Miura, Y. Hayakawa, T. Irimura, H. Cabral, K. Kataoka, Proteasome inhibitor loaded micelles enhance antitumor activity through macrophage reprogramming by NF- κ B inhibition, Cancer Nanotechnology Gordon Research Conference Multimodal Nano-Therapies Against Cancer, Mount Snow West Dover, Vermont, USA, Jun. 19, 2017.
4. K. Miyano, H. Cabral, Y. Miura, Y. Matsumoto, Y. Mochida, H. Kinoh, N. Nishiyama, T. Yamasoba, K. Kataoka, An active targeting strategy against locally advanced head and neck squamous cell carcinoma harboring cancer stem-like cells via cRGD peptide-installed cisplatin-loaded nanomedicines, The 14th US-Japan Symposium on Drug Delivery Systems Conference, Maui, Hawaii, USA, Dec. 16, 2017.
5. 持田祐希、H. Cabral、三浦裕、長田健介、西山伸宏、片岡一則、高分子ミセル型 DDS の構造と機能に及ぼす内核構造の影響、第 33 回 DDS 学会学術大会、京都市勧業館みやこめっせ、京都市、京都府、July. 6, 2017.
6. 持田祐希、H. Cabral、三浦裕、長田健介、西山伸宏、片岡一則、PEG-ポリグルタミン酸の立体構造に着目した白金錯体超分子ミセルの粒径及び腫瘍標的性の制御、第 66 回高分子討論会、愛媛大学、城北キャンパス、松山市、愛媛県、Sept. 20, 2017.
7. 宮野一樹、三浦裕、松本有、岩田要、佐谷秀行、宮園浩平、西山伸宏、H. Cabral、山岨達也、片岡一則、Inhibition of lymph node metastasis and effective treatment of head and neck squamous cell carcinoma via cyclic-RGD mediated delivery of cisplatin-loaded micelles、第 16 回東京大学生命科学シンポジウム、目黒区、東京都、Apr. 23, 2016.
8. Y. Mochida, H. Cabral, Y. Miura, A. Francesco, K. Osada, N. Nishiyama, K. Kataoka, Highly ordered core structure enhances drug delivery performance of polymeric micelles incorporating platinum anticancer agents, 10th World Biomaterials Congress, Montreal Convention Center, Montréal, Canada, May. 19, 2016.
9. 三浦裕、田辺亜弥、H. Cabral、片岡一則、フェニルボロン酸導入高分子ミセルによる扁平上皮がんの治療、第 65 回高分子学会年次大会、神戸国際会議場・展示場、神戸市、兵庫県、May. 25, 2016.
10. 持田祐希、M. Wang, H. Cabral, 三浦裕、西山伸宏、片岡一則、環状 RGD ペプチドを修飾した白金制がん剤内包ミセルのがん幹細胞治療への応用、第 65 回高分子学会年次大会、神戸国際会議場・展示場、神戸市、兵庫県、May. 25, 2016.
11. 川村涉、三浦裕、國領大介、青木伊知男、狩野光伸、西山伸宏、佐賀恒夫、岸村顕広、近藤史郎、片岡一則、cRGD-PICsome 及び MRI 脳腫瘍イメージングの研究、日本分子イメージング学会第 11 回学会総会、神戸国際会議場・展示場、神戸市、兵庫県、May. 28, 2016.
12. 宮野一樹、三浦裕、松本有、岩田要、佐谷秀行、宮園浩平、西山伸宏、H. Cabral、山岨達也、片岡一則、難治性頭頸部扁平上皮癌に対するリガンド搭載シスプラチンミセルによる治療戦略、第 32 回 DDS 学会学術大会、グランシップ(静岡県コンベンションアーツセンター)、静岡市、静岡県、Jun. 30, 2016.
13. 持田祐希、H. Cabral、牧野惇、三浦裕、M. Wang、西山伸宏、片岡一則、環状 RGD ペプチドを修飾した白金制がん剤内包高分子ミセルを用いたリンパ節転移/治療抵抗性がんの治療、第 65 回高分子討論会、神奈川大学横浜キャンパス、横浜市、神奈川県、Sep. 16, 2016.
14. J. Wan, K. Mizuno, B. Xiong, Y. Mochida, Y. Miura, K. Kataoka, H. Cabral, Size-modulated polymeric micelles for cancer therapy during pregnancy, 3rd International Conference on Biomaterials Science in Tokyo (ICBS2016), Ito Hall located at The University of Tokyo, Tokyo, Japan, Nov. 28, 2016.
15. Y. Mochida, H. Cabral, Y. Miura, K. Osada, N. Nishiyama, K. Kataoka, Assembly of -helical polymer chains plays a key role in tumor-targeting performance of platinum-loaded polymeric micelles, 3rd International Conference on Biomaterials

- Science in Tokyo(ICBS2016), Ito Hall located at The University of Tokyo, Tokyo, Japan, Nov. 28, 2016.
16. H. Kinoh, Y. Miura, S. Fukushima, H. Cabral, K. Kataoka, pH-Activatable targeted nanomedicine eradicates orthotopic mesothelioma bearing recalcitrant cancer stem cell sub-population, 3rd International Conference on Biomaterials Science in Tokyo(ICBS2016), Ito Hall located at The University of Tokyo, Tokyo, Japan, Nov. 28, 2016.
 17. S. Quader, X. Liu, Y. Chen, P. Mi, T. Chida, T. Ishii, Y. Miura, N. Nishiyama, H. Cabral, K. Kataoka, Brain tumor targeting by cRGD peptide encircled polymeric micelles loaded with potent antiglioblastoma agent epirubicin, 3rd International Conference on Biomaterials Science in Tokyo(ICBS2016), Ito Hall located at The University of Tokyo, Tokyo, Japan, Nov. 28, 2016.
 18. K. Miyano, H. Cabral, Y. Miura, Y. Matsumoto, H. Kinoh, N. Nishiyama, T. Yamasoba, K. Kataoka, Effective treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma bearing cancer stem-like cells by cRGD peptide-installed cisplatin-loaded micelles, 3rd International Conference on Biomaterials Science in Tokyo(ICBS2016), Ito Hall located at The University of Tokyo, Tokyo, Japan, Nov. 28, 2016.
 19. A. Matsui, H. Cabral, Y. Miura, Y. Matsumoto, H. Kinoh, N. Nishiyama, T. Yamasoba, K. Kataoka, Messenger RNA-based therapeutics for the treatment of Fas-ligand induced fulminant hepatitis mouse model, 3rd International Conference on Biomaterials Science in Tokyo(ICBS2016), Ito Hall located at The University of Tokyo, Tokyo, Japan, Nov. 28, 2016.
 20. H. Cabral, K. Miyano, M. Wang, Y. Miura, Y. Matsumoto, H. Kinoh, N. Nishiyama, T. Yamasoba, K. Kataoka, Nanomedicine strategies for enhancing efficacy against head and neck squamous cell carcinoma bearing cancer stem-like cells, Frontiers2016 - Joint Symposium of the EPFL and the University of Tokyo, Swiss Federal Institute of Technology(EPFL), Lausanne, Switzerland, Dec. 6, 2016.
 21. J. Zhang, H. Kinoh, T. Chida, X. Liu, Y. Miura, H. Cabral, K. Kataoka, Development of staurosporine/epirubicin-loaded polymeric micelles as a robust in vivo therapy against differentiated cells and cancer stem-like cells, The 11th SPSJ International Polymer Conference (IPC2016), Fukuoka International Confress Center, Fukuoka, Dec. 14, 2016.
 22. J. D. Martin, H. Wu, A. Tao, S. Quader, X. Liu, K. Takahashi, L. Hespel, Y. Miura, Y. Hayakawa, T. Irimura, H. Cabral, K. Kataoka, Proteasome inhibitor loaded micelles enhance antitumor activity through macrophage reprogramming by NF- B inhibition, 11th Annual Symposium on Nanobiotechnology 2017, Kawasaki City Industrial Promotion Hall, Kawasaki, Kanagawa, Feb. 27, 2017.
 23. J. Wan, K. Mizuno, B. Xiong, Y. Mochida, Y. Miura, K. Kataoka, H. Cabral, Safe cancer therapy during pregnancy by using drug-loaded polymeric micelles, 11th Annual Symposium on Nanobiotechnology 2017, Kawasaki City Industrial Promotion Hall, Kawasaki, Kanagawa, Feb. 27, 2017.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ：東京大学カプラル研究室 <http://www.bmc.t.u-tokyo.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。