

令和 3 年 5 月 9 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (特設分野研究)

研究期間：2017～2020

課題番号：17KT0048

研究課題名(和文) Nano Eruptionの解明と制御によるDDS治療戦略

研究課題名(英文) DDS treatment strategy by elucidation and control of Nano Eruption

研究代表者

松本 有 (Matsumoto, Yu)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80548553

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：DDSが腫瘍血管のところどころで水道管破裂のような噴出が起こる、過去に報告のない現象を発見した。申請者はこれを「nano eruption」と命名し解析を進めている。本研究ではnano eruptionの徹底的な画像解析による数値化を行った。担癌マウスにTGF-β阻害薬またはクロロキンを投与し、蛍光標識したナノミセルを経時的に観察しnano eruptionの発生頻度、増大速度、持続時間などの諸項目を数値化した。薬剤併用によってnano eruptionの様式が変化することが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Nano eruptionを促進あるいは抑制する薬剤を組み合わせることにより、新しいDDS治療戦略の構築が可能となる。

研究成果の概要(英文)：We have recently discovered that the extravasation and permeation of polymeric micelles occur in a dynamic manner characterized by vascular bursts followed by a brief and vigorous outward flow of fluid (called "nano-eruptions"). By using compounds that affect the intratumoral environment, i.e. a TGF-beta inhibitor and chloroquine, the possibility of manipulating nano-eruptions to improve delivery efficiency was investigated. The results indicate that TGF-beta inhibition and chloroquine refashion the intratumoral distribution of DDSs by different mechanisms.

研究分野：生体イメージング

キーワード：生体イメージング ナノテクノロジー

1. 研究開始当初の背景

DDS が腫瘍血管のところどころで水道管破裂のような噴出が起こる、過去に報告のない現象を発見した (Nature Nanotechnology, 2016)。腫瘍血管に一時的な破綻が生じ、そこから急速に高分子ナノ DDS が噴出し、その後徐々に腫瘍組織に拡散する様子が判る。申請者はこれを「nano eruption」と命名し解析を進めている。

2. 研究の目的

本研究は申請者が発見した nano eruption という現象を詳細に調べ、癌の病態進行との関連およびメカニズムを解明し、これを人為的に制御して抗癌治療に応用することを目的とした。

3. 研究の方法

高分子ナノ DDS の腫瘍内動態の観察を行い、nano eruption の徹底的な画像解析による数値化を行った。その上で、nano eruption を修飾する可能性がある様々なメディエーターを投与し、nano eruption を誘発する条件、抑制する条件についてより深い検索を行った。具体的には担癌マウスに TGF- 阻害薬またはクロロキンを投与し、蛍光標識したナノミセル(粒径 70nm および 30nm) を経時的に観察し nano eruption の発生頻度、増大速度、持続時間などの諸項目を数値化した。

4. 研究成果

TGF- 阻害薬投与群では nano eruption の持続時間が有意に亢進した。また 30nm ミセルでは発生頻度に有意差は無いが 70nm ミセルでは発生頻度が亢進した。クロロキン群では増大速度と拡散面積に有意差が認められ、TGF- 阻害薬とは異なる機序で nano eruption による薬剤送達効果を増大させることが判明した (表)。

	TGF- 阻害薬		クロロキン	
	70-nm ミセル	30-nm ミセル	70-nm ミセル	30-nm ミセル
頻度		有意差なし	有意差なし	一部 合計では有意差なし
最大面積				
増大速度		有意差なし		
最大面積となった経過時間		有意差なし	有意差なし	有意差なし
拡散消失までの時間		有意差なし		有意差なし

腫瘍細胞からの 距離	有意差なし	有意差なし	有意差なし
---------------	-------	-------	-------

血管径	有意差なし
-----	-------

以上の結果より、薬剤併用によって nano eruption の様式が変化することが判明した。Nano eruption を促進あるいは抑制する薬剤を組み合わせることにより、新しい DDS 治療戦略の構築が可能となる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tao Anqi, Huang George Lo, Igarashi Kazunori, Hong Taehun, Liao Suiyang, Stellacci Francesco, Matsumoto Yu, Yamasoba Tatsuya, Kataoka Kazunori, Cabral Horacio	4. 巻 20
2. 論文標題 Polymeric Micelles Loading Proteins through Concurrent Ion Complexation and pH Cleavable Covalent Bonding for In Vivo Delivery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Macromolecular Bioscience	6. 最初と最後の頁 1900161 ~ 1900161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mabi.201900161	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Watanabe, S, Hayashi K, Toh K, Kim HJ, Liu X, Chaya H, Fukushima S, Katsushima K, Kondo Y, Uchida S, Ogura S, Nomoto T, Takemoto H, Cabral H, Kinoh H, Tanaka HY, Kano MR, Matsumoto Y, Fukuhara H, Uchida S, Nangaku M, Osada K, Nishiyama N, Miyata K, Kataoka K	4. 巻 10
2. 論文標題 In vivo rendezvous of small nucleic acid drugs with charge-matched block cationomers to target cancers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09856-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Urata, Shinji Iida, Tadatsune Yamamoto, Masamichi Mizushima, Yu Fujimoto, Chisato Matsumoto, Yu Yamasoba, Tatsuya Okabe, Shigeo	4. 巻 8
2. 論文標題 Cellular cartography of the organ of Corti based on optical tissue clearing and machine learning	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e40946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.40946..001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Kiyama Yuji, Kikkawa Yayoi S., Kinoshita Makoto, Matsumoto Yu, Kondo Kenji, Fujimoto Chisato, Iwasaki Shinichi, Yamasoba Tatsuya, Manabe Toshiya	4. 巻 98
2. 論文標題 The adhesion molecule cadherin 11 is essential for acquisition of normal hearing ability through middle ear development in the mouse	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 1364 ~ 1374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-018-0083-y	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Narushima Mitsunaga, Yamasoba Tatsuya, Iida Takuya, Matsumoto Yu, Yamamoto Takumi, Yoshimatsu Hidehiko, Timothy Shim, Pafitanis Georgios, Yamashita Shuji, Koshima Isao	4. 巻 142
2. 論文標題 Pure Skin Perforator Flaps	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Plastic and Reconstructive Surgery	6. 最初と最後の頁 351e ~ 360e
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PRS.0000000000004698	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Anraku Y., Kuwahara H., Fukusato Y., Mizoguchi A., Ishii T., Nitta K., Matsumoto Y., Toh K., Miyata K., Uchida S., Nishina K., Osada K., Itaka K., Nishiyama N., Mizusawa H., Yamasoba T., Yokota T., Kataoka K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Glycaemic control boosts glucosylated nanocarrier crossing the BBB into the brain	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 2001 ~ 2009
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-00952-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chen Qixian, Osada Kensuke, Ge Zhishen, Uchida Satoshi, Tockary Theofilus A., Dirisala Anjaneyulu, Matsui Akitsugu, Toh Kazuko, Takeda Kaori M., Liu Xueying, Nomoto Takahiro, Ishii Tekihiko, Oba Makoto, Matsumoto Yu, Kataoka Kazunori	4. 巻 113
2. 論文標題 Polyplex micelle installing intracellular self-processing functionalities without free cationers for safe and efficient systemic gene therapy through tumor vasculature targeting	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 253 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2016.10.042	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Li Junjie, Dirisala Anjaneyulu, Ge Zhishen, Wang Yuheng, Yin Wei, Ke Wendong, Toh Kazuko, Xie Jinbing, Matsumoto Yu, Anraku Yasutaka, Osada Kensuke, Kataoka Kazunori	4. 巻 56
2. 論文標題 Therapeutic Vesicular Nanoreactors with Tumor-Specific Activation and Self-Destruction for Synergistic Tumor Ablation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Angew Chem Int Ed Engl	6. 最初と最後の頁 14025 ~ 14030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201706964	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyano Kazuki, Cabral Horacio, Miura Yutaka, Matsumoto Yu, Mochida Yuki, Kinoh Hiroaki, Iwata Caname, Nagano Osamu, Saya Hideyuki, Nishiyama Nobuhiro, Kataoka Kazunori, Yamasoba Tatsuya	4. 巻 261
2. 論文標題 cRGD peptide installation on cisplatin-loaded nanomedicines enhances efficacy against locally advanced head and neck squamous cell carcinoma bearing cancer stem-like cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Control Release	6. 最初と最後の頁 275 ~ 286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2017.06.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi Toshifumi, Kitayama Yukiya, Sasao Reo, Yamada Takuya, Toh Kazuko, Matsumoto Yu, Kataoka Kazunori	4. 巻 56
2. 論文標題 Molecularly Imprinted Nanogels Acquire Stealth In Situ by Cloaking Themselves with Native Dysopsonic Proteins	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Angew Chem Int Ed Engl	6. 最初と最後の頁 7088 ~ 7092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201700647	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Yuta, Matsumoto Yu, Toh Kazuko, Miyano Kazuki, Cabral Horacio, Igarashi Kazunori, Iwasaki Shinichi, Kataoka Kazunori, Yamasoba Tatsuya	4. 巻 329
2. 論文標題 Manipulating dynamic tumor vessel permeability to enhance polymeric micelle accumulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 63 ~ 75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2020.11.063	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計37件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Matsumoto, Y.
2. 発表標題 Simple Input for the IOOG SAMEO-ATO Framework and the EAONO/JOS System
3. 学会等名 15th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsumoto, Y.
2. 発表標題 Intravital Microscopy for Drug Delivery Research
3. 学会等名 The 6th International Symposium on Bioimaging (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsumoto, Y.
2. 発表標題 Simple Data Entry for the IOOG SAMEO-ATO Framework and the EAONO/JOS System
3. 学会等名 第29回日本耳科学会総会・学術講演会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本 有
2. 発表標題 生体顕微鏡を用いた血管透過性の可視化
3. 学会等名 日本薬学会第139年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本 有
2. 発表標題 伝音難聴の診断と治療
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会 第223回学術講演会・第45回総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本 有
2. 発表標題 これからTEESをはじめのために
3. 学会等名 第29回日本耳科学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 星雄二郎、櫻尾明憲、松本有、近藤健二、山岨達也
2. 発表標題 先天性外耳道閉鎖症における鼓索神経、顔面神経のCTによる評価
3. 学会等名 第41回日本顔面神経学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本有
2. 発表標題 鼓索神経の走行と分類
3. 学会等名 第41回日本顔面神経学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北山雄己哉、山田託也、赤坂浩亮、西村勇哉、五十嵐一紀、松本有、佐々木良平、竹内俊文
2. 発表標題 In situステルス性獲得にもとづく長期血中滞留性金ナノ粒子内包分子インプリントナノゲルの創製
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小路恭子、宮崎拓也、持田祐希、L. Hespel、藤加珠子、福島重人、松本有、松元亮、H. Cabral、片岡一則
2. 発表標題 pHおよびグルコースに応答してPEGが脱離する高分子ミセルの構築
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本有
2. 発表標題 高速共焦点/二光子顕微鏡を用いた生体イメージング
3. 学会等名 金沢大学がん進展制御研究所「多光子顕微鏡セミナー」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺村侑、櫻尾明憲、星雄二郎、松本有、岩崎真一、山嵜達也
2. 発表標題 浅在化鼓膜に対する修正手術後再浅在化のCT画像における予測因子
3. 学会等名 第28回耳科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 星雄二郎、櫻尾明憲、松本有、岩崎真一、山嵜達也
2. 発表標題 先天性外耳道閉鎖症・狭窄症における術中の鼓索神経出現を予測する因子についての検討
3. 学会等名 第28回日本耳科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浦田真次、飯田忠恒、水嶋優、藤本千里、松本有、岡部繁男、山岨達也
2. 発表標題 内耳病態研究の未来 組織透明化と機械学習を用いた蝸牛地図作成
3. 学会等名 第28回日本耳科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浦中司、松本有、星雄二郎、櫻尾明憲、岩崎真一、山岨達也
2. 発表標題 CT画像による鼓室内の鼓索神経の走行パターンの解析
3. 学会等名 第28回日本耳科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中澤良太、櫻尾明憲、星雄二郎、浦中司、松本有、岩崎真一、山岨達也
2. 発表標題 低位中頭蓋窩症例のCTによる評価の検討
3. 学会等名 第28回日本耳科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北山雄己哉、山田託也、木口健太郎、吉田碧衣、赤坂浩亮、西村勇哉、五十嵐一紀、松本有、佐々木良平、竹内俊文
2. 発表標題 放射線治療のための金ナノ粒子内包分子インプリントポリマーナノゲルの開発
3. 学会等名 第40回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 桑原宏哉、安楽泰孝、福里優、石井武彦、新田佳子、松本有、藤加珠子、宮田完二郎、内田智士、仁科一隆、長田健介、位高啓史、水澤英洋、片岡一則、横田隆徳
2. 発表標題 血液脳関門を効率的に通過する脳へのドラッグデリバリーシステムの開発
3. 学会等名 第36回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Miyazaki, K. Igarashi, Y. Matsumoto, K. Kataoka, H. Cabral
2. 発表標題 Development of polymeric micelles for mitochondria targeting through Installation of phosphocoline ligands
3. 学会等名 1st G'L'owing Polymer Symposium in KANTO (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kitayama Y, Yamada T, Kuguchi K, Toh K, Matsumoto Y, Kataoka K, Takeuchi T
2. 発表標題 Molecularly imprinted nanogels acquiring stealth capability in situ via controlling protein corona via molecular imprinting-based protein recognition
3. 学会等名 The 15th International Conference on Advanced Materials (IUMRS-ICAM 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹内俊文、吉田碧衣、木口健太郎、山田託也、藤加珠子、松本有、片岡一則、北山雄己哉
2. 発表標題 プロテインコロナ組成を制御してステルス性を獲得する分子認識ナノ粒子
3. 学会等名 第39回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本有, 柿木章伸, 星雄二郎, 樫尾明憲, 岩崎真一
2. 発表標題 耳科手術用骨鋭匙ハンドルの改良
3. 学会等名 第27回日本耳科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐原利人, 松本有, 星雄二郎, 樫尾明憲, 岩崎真一, 山岨達也
2. 発表標題 アプミ骨陥入を伴う外傷性外リンパ瘻に対する内視鏡下内耳窓閉鎖術
3. 学会等名 第27回日本耳科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Miyano K, Cabral H, Miura Y, Matsumoto Y, Mochida Y, Kinoh H, Nishiyama N, Yamasoba T, Kataoka K
2. 発表標題 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
3. 学会等名 The 14th US-Japan Symposium on Drug Delivery Systems Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Inoue Y, Matsumoto Y, Toh K, Miyano K, Cabral H, Igarashi K, Iwasaki S, Yamasoba T, Kataoka K
2. 発表標題 Elucidation and control of dynamic tumor vessel permeability: nano-eruption
3. 学会等名 The 14th US-Japan Symposium on Drug Delivery Systems Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本有, 山岨達也
2. 発表標題 動的な腫瘍血管透過経路の発見
3. 学会等名 第118回日本耳鼻咽喉科学会・学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 星雄二郎, 櫻尾明憲, 松本有, 狩野章太郎, 柿木章伸, 岩崎真一, 山岨達也
2. 発表標題 卵円窓閉鎖に対して伝音再建手術を施行した5症例の検討
3. 学会等名 第118回日本耳鼻咽喉科学会・学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 勝然昌子, 松本有, 星雄二郎, 櫻尾明憲, 狩野章太郎, 岩崎真一, 山岨達也
2. 発表標題 内視鏡下内耳窓閉鎖術を行った外リンパ瘻の3症例
3. 学会等名 第118回日本耳鼻咽喉科学会・学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 寺村侑, 松本有, 星雄二郎, 櫻尾明憲, 狩野章太郎, 岩崎真一, 山岨達也
2. 発表標題 浅在化鼓膜の検討
3. 学会等名 第118回日本耳鼻咽喉科学会・学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤加珠子, 松本有, 渡邊秀美代, 福島重人, 宮田完二郎, 片岡一則
2. 発表標題 Forster resonance energy transferを用いたsiRNA安定性の定量的評価
3. 学会等名 第66回高分子学会年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北山雄己哉, 木口健太郎, 山田託也, 藤加珠子, 松本有, 片岡一則, 竹内俊文
2. 発表標題 プロテインコロナ制御によりステルス性を獲得する分子インプリントナノゲル
3. 学会等名 第66回高分子学会年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井上雄太, 松本有, 藤加珠子, 宮野一樹, Cabral H, 山岨達也, 片岡一則
2. 発表標題 動的な腫瘍血管透過性 (nano eruption) の制御
3. 学会等名 第33回DDS学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北山雄己哉, 山田託也, 木口健太郎, 藤加珠子, 松本有, 片岡一則, 竹内俊文
2. 発表標題 In vivoタンパク質認識によってステルス性を獲得する腫瘍蓄積性分子インプリントナノゲル
3. 学会等名 第33回DDS学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹内俊文, 木口健太郎, 山田託也, 藤加珠子, 松本有, 片岡一則, 北山雄己哉
2. 発表標題 表面に形成されるプロテインコロナ組成を制御してステルス性を獲得する分子インプリントナノゲル
3. 学会等名 第66回高分子討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本有
2. 発表標題 高速共焦点顕微鏡を用いた生体イメージング
3. 学会等名 第2回岡山大学最先端イメージングセミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Matsumoto Y, Inoue Y, Toh K, Miyano K, Cabral H, Igarashi K, Iwasaki S, Yamasoba T, Kataoka K
2. 発表標題 Manipulation of Tumor Vascular Bursts
3. 学会等名 14th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本有
2. 発表標題 鼓索神経の走行と手術中の取り扱い
3. 学会等名 第30回日本耳科学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Matsumoto, Y. Ed. Kakehata, S., Ito, T., Yamauchi, D.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer Singapore	5. 総ページ数 108
3. 書名 Innovations in Endoscopic Ear Surgery	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------