

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390297

研究課題名(和文)薬物送達システムを活用した難治癌に対する診断治療一体型高線量内用療法の開発

研究課題名(英文)Development of theranostic liposomes enabling the treatment of intractable cancer

研究代表者

梅田 泉(UMEDA, Izumi, O.)

独立行政法人国立がん研究センター・臨床開発センター・ユニット長

研究者番号：40160791

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)：放射性核種封入リポソームは腫瘍に高い集積を示し、がんの画像診断や内用療法、さらに診断治療一体型療法への応用が期待される。しかし肝臓などの網内系にも非特異的に集積することが問題である。本研究ではこれを解決すべく、金属核種に対して新たな配位子を開発し、いったん網内系に捕捉された核種を速やかに尿中に排泄させることで、正常組織からのクリアランスを促進し、結果的に癌病巣のみに放射活性を集めることに成功した。

研究成果の概要(英文)：Radiolabeled liposomes are promising radiopharmaceuticals for tumor imaging and radionuclide therapy because of their capacity to accumulate in the tumors. However, conventional liposomes also accumulate non-specifically in the liver, even though they are PEGylated. In this study, we generated a novel liposome encapsulating In-111-ethylenedicysteine (EC) that demonstrated rapid hepatic clearance.

研究分野：放射性医薬品化学

キーワード：難治癌 治療 セラノスティック 内用療法 分子イメージング 錯体化学 リポソーム 放射線治療

1. 研究開始当初の背景

リンパ節や他臓器への浸潤・遠隔転移をきたしている進行がんは根治的手術が困難で、現状では化学療法の適応となっている。化学療法は近年分子標的薬の出現など長足の進歩を遂げているものの、多くの固形癌では十分な有効性は発揮できておらず、がんの根治には至らない。一方、非ホジキンリンパ腫などに対しては、近年、細胞殺傷性の強い高エネルギー β 線放出放射性核種を薬剤として用いて、がん細胞を直接死滅させる「内用療法」(内用放射線治療)が大きな成功を収め、注目を集めている。高エネルギー β 線放出放射性核種を用いた内用療法は、原理的には上述のような進行固形がんにも有効なはずである。しかし、固形がんはリンパ腫に比べて一般に放射線感受性が低いいため、現行の放射性核種の投与方法では病巣に十分な線量を照射できていないために、進行固形がんの制御に失敗していると考えられる。これを克服するためには、正常組織の被曝線量を増加させることなく、標的であるがん病巣に大量の放射性核種を集積させる技術を開発することが必要である。

我々は他に先駆けて核医学に DDS(薬物送達システム)の概念を導入し、ナノキャリアのひとつであるリポソームを用いて、放射性核種を高濃度に腫瘍に送達する方法やがんの *in vivo* イメージングに関する研究を展開してきた。これまでの研究からリポソームに放射性核種を高濃度に封入すること、およびそのリポソームを腫瘍に大量に集積させることを可能にしている。また、放射性核種封入リポソームを用いて核医学イメージングによる腫瘍の可視化にも成功している。しかしながら、リポソームは腫瘍の他に、肝臓や脾臓などの網内系にも非特異的に集積する性質を持つ。これを低減するために、DDS領域ではリポソーム表面をポリエチレングリコール(PEG)などで被覆することが行われているが、網内系への集積をほぼ完全に抑制することは不可能である。イメージングの場合は腹部以外のがん病巣であれば問題はないが、内用療法の場合は、腹部正常組織の被曝の原因となり、これがリミットとなって標的組織に十分量の線量を集めることができなくなる。我々はこの問題を解決すべく、本研究を立案した。

2. 研究の目的

本研究の最終目的は、上述のような浸潤・遠隔転移をきたしている進行癌をも治療に

導きうる新しい内用療法の開発であり、その目的のため、放射性核種封入リポソームを用いて、正常組織の被曝線量を増加させることなく、標的であるがん病巣に大量の放射性核種を集積させる手法を新たに開発することを企画した。

我々が用いている放射性核種封入リポソームは、放射性核種(金属イオン)とそれに対する配位子が錯体を形成し、その状態でリポソームに封入されている。従って、動物に投与した場合、リポソームの状態を保っている間はその挙動はリポソームに依存するが、ひとたびリポソームが壊されると、封入されていた放射性核種-配位子錯体の性質によって核種の体内動態を制御できる可能性が考えられる。核医学 SPECT 診断用核種の多くは金属イオンである。また、核医学治療用の核種も ^{131}I 以外は金属イオンである。本研究では、キャリアとしてのリポソームと、放射性核種-配位子錯体の性質を最大限に利用することにより、がん病巣のみに放射性核種を集積させるシステムの構築を目指した。

3. 研究の方法

(1) 用いた試薬など

配位子分子として、nitrilotriacetic acid (NTA、和光純薬)、diethylenetriamine-N,N,N',N'',N'''-pentaacetic acid (DTPA、和光純薬)、1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid (DOTA、Strem Chemicals)、ethylenedicysteine (EC)を用いた。ECは既報に従って合成した。

(2) リポソームの調製と放射性核種の封入

Distearoylphosphatidylcholine (DSPC) とコレステロール(モル比 2:1)を用いて、薄膜法でリポソームを調製し、孔径 $0.1\ \mu\text{m}$ のヌクレオポアメンブラン2枚を装着したエクストリュージダを用いて、粒子径を平均 $100\ \text{nm}$ とした。active loading 法を用いて放射性核種を封入する場合には、リポソーム調製時に配位子溶液を加え、予め配位子をリポソームに封入した。放射性核種として塩化インジウム $^{111}\text{InCl}_3$ (日本メジフィジックス社) および塩化イットリウム $^{90}\text{YCl}_3$ (千代田テクノル)を用いた。

(3) 担がん動物を用いた体内動態の検討

雄性 ddY マウスの下肢皮下に sarcoma 180 細胞 1×10^6 個を移植し、7-10 日後に実験に供した。放射性核種封入リポソームを尾静脈投与し、一定時間後に動物を屠殺して、臓器を摘出した。摘出臓器の重量と放射活性を測定し、組織分布を評価した。

4. 研究成果

(1) 放射性核種をリポソームに高濃度に封入する方法の検討

我々は錯体交換反応を利用した active loading 法という手法を用いて、リポソームに放射性核種を封入している。この手法では、放射性核種と脂溶性配位子の錯体を形成させ、一方で予め水溶性配位子を封入したリポソームを調製しておき、これらをインキュベーションすることで、放射性核種は脂溶性錯体の形でリポソーム膜に入り、配位子交換反応を起こして、リポソーム内部の水溶性配位子と錯体を形成して最終的にリポソーム内の水相部分に封入される。用いる核種と配位子の親和性、配位子濃度、脂溶性配位子と水溶性配位子の濃度比、反応温度、反応時間およびリポソーム濃度などによって封入の可否、封入率が左右される。これまでに ^{111}In に関しては脂溶性配位子として 8-hydroxyquinoline (oxine)を用いることで、NTA 錯体あるいは DTPA 錯体としてリポソーム内水相に高率 (>90%) に封入可能としている。本研究では、まず、NTA、DTPA の場合と同条件 (10 mM) で DOTA および EC をリポソームに封入し、 ^{111}In の active loading を検討した。脂溶性錯体に oxine を用い、 ^{111}In -DOTA は良好な成績 (約 90%) で封入可能であった。 ^{111}In -EC はリポソーム内の pH を 8.0 以上にする事で封入が可能となった。次に、 ^{90}Y の封入を検討した。種々の検討の結果、 ^{90}Y の active loading はかなり反応進行が難しいことが明らかとなった。脂溶性配位子として topolone、リポソーム内部に封入する水溶性配位子として DOTA を用いることで、 ^{90}Y をリポソームに高率 (>90%) に封入することができた。封入効率は反応温度、反応時間、リポソーム脂質濃度によっても影響を受け、60、30 分の反応が必要であった。

(2) 肝臓や脾臓に非特異的に集積した放射性核種の迅速なクリアランス

従来我々が用いていた ^{111}In -NTA 封入リポソームや ^{111}In -DTPA 封入リポソームは、動物に投与した場合、腫瘍に高率に集積するが、肝臓や脾臓などの網内系への集積も高い。これまでの我々の検討から、リポソームは肝臓などで壊されて、放射性核種はそのままそこに滞留していると考えられた。本研究では、これを迅速にクリアランスすることを企画した。

我々が用いている放射性核種封入リポソームは、前述のように、放射性核種と配位子が錯体を形成し、錯体としてリポソームに封入されている。これを動物に投与した場合、リポソームの状態を保っている間は放射性核種の体内分布はリポソームに依存するが、ひとたびリポソームが壊されると、核種 - 配位子錯体がリポソームから放出され、その性質によってその後の核種の体内動態を制御できる可能性が考えられた。本研究では、その鍵となる化合物として $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -L,L-ethyl cysteinyl dimer (ECD)に着目した。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD は核医学脳血流量イメージング剤であるが、肝臓にも多く集積する。ただし、速やかに尿排泄され、尿中の化学形はエステルが加水分解した $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC であることが明らかにされている。このことから、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD は肝臓で $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC に変換され、それが血液循環に戻って尿中に排泄されると推察された。すなわち、EC を用いれば肝臓からのクリアランスが可能ではないかと考えた。EC は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の他、 ^{111}In とも錯体を形成することが報告されている。そこでまず、新規錯体として ^{111}In -EC をリポソームに封入することを試み、前項でそれを可能にした。

次に水溶性配位子として、 ^{111}In -NTA、 ^{111}In -DTPA、 ^{111}In -DOTA および ^{111}In -EC をそれぞれ封入したリポソームを調製し、sarcoma180 担がんマウスに投与して、24 時間後の ^{111}In の組織分布を観察した。その結果、NTA、DTPA、DOTA を配位子とした ^{111}In 封入リポソームでは放射活性は腫瘍の他、網内系にも高く集積していた。一方、 ^{111}In -EC 封入リポソームでは、肝臓や脾臓の放射活性は大幅に減少しており、主な集積組織は腫瘍となった。これらの結果より、 ^{111}In -EC 封入リポソームは、網内系に集積した放射性核種を迅速に排泄できる可能性をもつと考えられた。

この差異をさらに詳細に検討すべく、新規型である ^{111}In -EC 封入リポソームを sarcoma180 担がんマウスに投与し、体内挙動の経時的变化を従来型の ^{111}In -NTA 封入リポソームと比較検討した。その結果、腫瘍集積は投与 6 時間後までほぼ同等に増加し、以降新規型は従来型よりやや低くなるものの集積を維持した。一方肝臓集積は 1 時間後まではほぼ同等であったが、その後従来型は増加するのに対して、新規型は経時的に大幅な減少が認められた。脾臓でも肝臓と同様の傾向が観察された。糞尿を回収して排泄量を調べたところ、従来型は投与後 24 時間では、まだほとんど排泄されてい

かったが、新規型では投与後 24 時間以内に約 40% が尿中に排泄されていた。さらに、尿の HPLC 分析を行った結果、尿中に存在する ^{111}In は大半が ^{111}In -EC 錯体であることが明らかとなった。

(3) 肝臓における ^{111}In -NTA リポソームと ^{111}In -EC リポソームのクリアランスの違い

肝臓における ^{111}In -NTA リポソームと ^{111}In -EC リポソームのクリアランスの違いが何に起因するかを調べるため、肝臓をホモジナイズし、遠心によって 700×g 沈殿画分、7,000×g 沈殿画分、105,000×g 沈殿画分、105,000×g 上清画分に分離して、各画分への ^{111}In の放射活性の分布の経時的な変化を比較した。肝臓への ^{111}In の集積は、 ^{111}In -NTA リポソームでは投与 1 時間後で 5.2 %AD/g (%AD/g) が 12 時間で 14 %AD/g と大きく上昇し、24 時間後も高い値を維持していた。一方、 ^{111}In -EC リポソームでは 1 時間後は ^{111}In -NTA リポソームとほぼ変わらないが、12 時間で 7 %AD/g、24 時間で 4 %AD/g と迅速な消失が認められた。遠心による分離の結果、 ^{111}In -NTA リポソームの肝臓における ^{111}In の大半は 7,000×g 沈殿画分に存在することが明らかとなった。この画分にはライソゾームが含まれ、 ^{111}In がライソゾームに滞留することはよく知られている。 ^{111}In -EC はこのライソゾームでの滞留を回避することで、迅速なクリアランスを実現しているものと推察された。

(4) 肝臓と腫瘍でのリポソーム崩壊速度の違い

^{111}In -EC リポソームは肝臓では迅速にクリアランスされるが、腫瘍では比較的集積を維持していた。この違いを検討すべく、腫瘍ホモジネートでも遠心による分離を行い、肝臓の結果と比較した。その結果、腫瘍では、肝臓とは大きく異なり、 ^{111}In の放射活性の大半は 105,000×g 上清画分に存在することが明らかとなった。これは ^{111}In -EC リポソームでも ^{111}In -NTA リポソームでも共通に認められた。この 105,000×g 上清画分に存在する ^{111}In がどのような状態にあるのかを、ゲルパーミエーションカラムを用いた HPLC で分析した。その結果、腫瘍中の ^{111}In は投与 24 時間後でも未だ大半がリポソームに封入された状態にあることが判明した。一方、肝臓の 105,000×g 上清画分では、同時期にリポソームはほとんど検出されず、低分子の ^{111}In として存在していた。この結果より、肝臓ではリポソームは速やかに分解されて、封入された ^{111}In 錯体が放出されて、その後はその性質の違いにより、 ^{111}In の動きが大きく変わるのに対し、腫瘍では、リポソームの多くがまだその形状を保っているた

めに、 ^{111}In のクリアランスが抑制されていると考えられた。

(5) 小動物用 SPECT/CT 装置による *in vivo* イメージング

^{111}In -EC リポソーム、 ^{111}In -NTA リポソームを sarcoma180 担がんマウスに投与し、小動物用 SPECT/CT 装置を用いて経時的に *in vivo* イメージングを実施した。投与 1 時間では両群の画像に差はなかったが、投与 24 時間後では ^{111}In -NTA リポソーム投与群が肝臓、脾臓に高い集積を示すのに対して、 ^{111}In -EC リポソーム投与群では肝臓、脾臓への集積は大幅に低減し、腫瘍が明瞭に描画された。上述第(2)項で観察された分布の違いをよく反映していた。

(6) まとめと今後の展望

本研究は、固形がんを治療できる内用療法の開発を目指して、がん病巣に大量の放射活性を集積させ、かつ正常組織への集積を極力抑制するシステムの開発を目的とした。リポソームを用いることで、腫瘍集積性を確保する一方、問題なる肝臓などへの非特異的集積に対して、新規放射性核種-配位子錯体を導入して、迅速にクリアランスさせるという独自の手法を開発した。今後さらに検討を進め、新しい内用療法に繋げたい。また、リポソームを用いもうひとつの大きな利点として、同じ組成、性状のリポソームに診断用核種、治療用核種を封入することで、いわゆるセラノスティック、診断治療一体型製剤とすることが可能と考えられる。薬剤の標的到達や体内分布をイメージングでとらえることができれば、治療効果や副作用の予測に大きな力となり、個別化医療にも貢献しうると考える。核医学手法を最大限に活かした新しい癌治療法の開発に努めたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Koji Araki, Daisuke Mizokami, Masayuki Tomifuji, Taku Yamashita, Kazunobu Ohnuki, Izumi O. Umeda, Hirofumi Fujii, Shigeru Kosuda, Akihiro Shiota, Novel indocyanine green-phytate colloid technique for sentinel node detection in head and neck: mouse study, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 査読有, 151 巻, 2014, 279-285

DOI: 10.1177/0194599814530409

Mikako Ogawa, Izumi O. Umeda,

Mutsumi Kosugi, Ayumi Kawai, Yuka Hamaya, Misato Takashima, Hongxia Yin, Takayuki Kudoh, Masaharu Seno, Yasuhiro Magata, Development of ¹¹¹In-labeled liposomes for vulnerable atherosclerotic plaque imaging, J Nucl Med, 査読有, 55 巻, 2014, 115-120
DOI:10.2967/jnumed.113.123158.

梅田 泉、藤井 博史、臨床応用を目指した分子イメージング研究の現状と今後の展望、日本耳鼻咽喉科学会会報、査読有、116 巻、2013、933-940
<http://doi.org/10.3950/jibiinkoka.116.933>

〔学会発表〕(計 24 件)

Izumi O. Umeda, Ken Ito, Shusei Hamamichi, Makoto Asano, Masao Iwata, Junji Matsui, Yusaku Hori, Yasuhiro Funahashi, Hirofumi Fujii, Predictive estimation of therapeutic effects of liposomal anti-cancer agents by SPECT/CT imaging of radiolabeled liposomes in mouse xenograft models, World Molecular Imaging Congress 2015, 2015 年 9 月 2-5 日, Honolulu (USA)

藤井 博史、梅田 泉、濱道 修生、放射性核種を利用した診断治療一体化がん診療(シンポジウム)、第 10 回日本分子イメージング学会・学術集会、2015 年 5 月 21 日、タワーホール船堀(東京都江戸川区)

Shusei Hamamichi, Yuki Matsuura, Kazunobu Ohnuki, Izumi O. Umeda, Hirofumi Fujii, ¹¹¹In-ethylenedicysteine liposomes with high tumor accumulation and rapid background clearance in a human cancer xenograft model, 第 10 回日本分子イメージング学会・学術集会、2015 年 5 月 20-21 日、タワーホール船堀(東京都江戸川区)

伊藤 憲、濱道 修生、浅野 誠、堀 優作、岩田 正夫、松井 順二、船橋 泰博、梅田 泉、藤井 博史、放射性核種内包リポソームを用いた分子イメージング手法によるリポソーム化抗がん剤の薬効予測法の開発、第 10 回日本分子イメージング学会・学術集会、2015 年 5 月 20-21 日、タワーホール船堀(東京都江戸川区)

梅田 泉、小池 悠介、濱道 修生、藤井 博史、リポソームと放射錯体化学を駆使したがん選択的 theranostic 製剤の開発、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 28 日、神戸学院大学(兵庫県神戸市)

Shusei Hamamichi, Yuki Matsuura, Kazunobu Ohnuki, Izumi O. Umeda,

Hirofumi Fujii, Biodistribution patterns of radionuclides through altering chelating ligands in radiolabeled liposomes, 第 54 回日本核医学会学術総会、2014 年 11 月 6-8 日、大阪国際会議場(大阪府大阪市)

Shigeru Kosuda, Koji Araki, Daisuke Mizokami, Akihiro Shiotani, Hirofumi Fujii, Izumi O. Umeda, Kazunobu Ohnuki, Kazufumi Yoda, Feasibility of triple fusion images of ICG-radio colloid sentinel node SPECT/CT and NIR fluorescence image in head and neck region using animal model, XI Congress of World Federation of Nuclear Medicine and Biology, 2014 年 8 月 27-31 日, Cancun (Mexico)

Mitsuyoshi Yoshimoto, Takuya Hayakawa, Sadaaki Kimura, Izumi O. Umeda, Hirofumi Fujii, Synthesis and characterization of RGD-modified liposomes for targeting αvβ3 integrin, XI Congress of World Federation of Nuclear Medicine and Biology, 2014 年 8 月 27-31 日, Cancun (Mexico)

Izumi O. Umeda, Yusuke Koike, Shusei Hamamichi, Hirofumi Fujii, Novel radionuclide-carrying liposomes with excellent RES clearance for the theranostic application, XI Congress of World Federation of Nuclear Medicine and Biology, 2014 年 8 月 27-31 日, Cancun (Mexico)

Shusei Hamamichi, Izumi O. Umeda, Hirofumi Fujii, Development of radiolabeled liposomes for theranostic application toward cancer diagnosis and treatment, 第 9 回日本分子イメージング学会学術集会、2014 年 5 月 22-23 日、千里ライフサイエンスセンター(大阪府豊中市)

小川 美香子、内納 隆治、梅田 泉、間賀田 泰寛、動脈硬化不安定プラークマルチモデルイメージングのためのリポソーム製剤の開発、第 9 回日本分子イメージング学会学術集会、2014 年 5 月 22-23 日、千里ライフサイエンスセンター(大阪府豊中市)

梅田 泉、内用放射線治療への応用を視野に入れた放射性核種封入リポソームの開発：迅速な網内系クリアランスの実現、5th バイオメディカルインタフェース・ワークショップ、2014 年 3 月 2 日、石垣市商工会館(沖縄県石垣市)

梅田 泉、藤井 博史、臨床応用を目指した分子イメージング研究の現状と今後の展望(教育講演) 第 878 回放射線診療研究会、2013 年 11 月 18 日、新宿住友ビル(東京都新

宿区)

小川 美香子、内納 隆治、梅田 泉、間賀田 泰寛、動脈硬化不安定プラークマルチモデルイメージングのためのリポソーム製剤の開発、第 53 回日本核医学会学術総会、2013 年 11 月 8 日、福岡国際会議場(福岡県福岡市)

Izumi O. Umeda, Yusuke Koike, Sadaaki Kimura, Shusei Hamamichi, Kunikazu Moribe, Keiji Yamamoto, M. Sakata, Noriyuki Moriyama, Hirofumi Fujii, Novel radiolabeled liposomes with excellent background clearance for tumor diagnostic imaging and radionuclide therapy, European Association of Nuclear Medicine 2013, 2013 年 10 月 22 日, Lyon(France)

梅田 泉、小池 悠介、濱道 修生、木村 禎亮、藤井 博史、¹¹¹In-ethylenedicysteine 封入リポソーム：正常組織集積低減による優れた腫瘍イメージング剤の開発、第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 4 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

Izumi O. Umeda, Yusuke Koike, Sadaaki Kimura, Kenjiro Higashi, Kunikazu Moribe, Keiji Yamamoto, Hirofumi Fujii, Radiolabeled liposomes with excellent hepatic clearance for tumor diagnostic imaging and radionuclide therapy, SNMMI 2013 Annual Meeting, 2013 年 6 月 10 日, Vancouver(Canada)

小池 悠介、梅田 泉、木村 禎亮、小島 良紀、東頭 二郎、森部 久仁一、山本 恵司、藤井 博史、網内系クリアランスにより腫瘍選択性を向上させた新規放射性錯体封入リポソーム、日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 28 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

Izumi O. Umeda, Yusuke Koike, Sadaaki Kimura, Yoshiki Kojima, Kenjiro Higashi, Kunikazu Moribe, Keiji Yamamoto, Hirofumi Fujii, Enhanced tumor selectivity for tumor imaging and radionuclide therapy by using liposomes encapsulating unique radionuclide-ligand complexes, Ninth AACR-JCA Joint Conference, 2013 年 2 月 25 日, Maui(USA)

小川 美香子、梅田 泉、小杉 睦、河合 亜由美、間賀田 泰寛、動脈硬化不安定プラークのイメージングを目的とした、¹¹¹In 標識リポソームの開発、第 52 回日本核医学会学術総会、2012 年 10 月 12 日、ホテルロイトン札幌(北海道札幌市)

② 梅田 泉、小池 悠介、木村 禎亮、藤井 博史、がん画像診断および内用放射線治療を目

的とした放射性核種封入リポソーム：迅速な網内系クリアランスの実現、第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 9 月 19 日、ロイトン札幌(北海道札幌市)

② Izumi O. Umeda, Yusuke Koike, Sadaaki Kimura, Kenjiro Higashi, Kunikazu Moribe, Keiji Yamamoto, Hirofumi Fujii, Radionuclide-carrying liposomes with excellent clearance from reticuloendothelial system for diagnostic tumor imaging and radionuclide therapy, 2012 World Molecular Imaging Congress, 2012 年 9 月 6 日, Dublin(Ireland)

③ Mikako Ogawa, Izumi O. Umeda, Mutsumi Kosugi, Ayumi Kawai, Yasuhiro Magata, Development of ¹¹¹In-labeled liposomes for vulnerable atherosclerotic plaque imaging, 2012 World Molecular Imaging Congress, 2012 年 9 月 8 日, Dublin(Ireland)

④ 小池 悠介、森部 久仁一、リムウィ克蘭 ワリー、東頭 二郎、木村 禎亮、梅田 泉、藤井 博史、山本 恵司、良好な網内系クリアランスを示す放射性核種封入リポソームの開発、第 28 回日本 DDS 学会学術集会、2012 年 7 月 4 日、SORA 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

梅田 泉 (UMEDA, Izumi, O.)
独立行政法人国立がん研究センター・臨床
開発センター・ユニット長
研究者番号：4 0 1 6 0 7 9 1

(2)研究分担者

藤井 博史 (FUJII, Hirofumi)
独立行政法人国立がん研究センター・臨床
開発センター・分野長
研究者番号：8 0 2 1 8 9 8 2

吉野 孝之 (YOSHINO, Takayuki)
独立行政法人国立がん研究センター・東病
院・外来病棟医長
研究者番号：2 0 4 6 9 9 6 9

(3)連携研究者

吉本 光喜 (YOSHIMOTO, Mitsuyoshi)
独立行政法人国立がん研究センター・臨床
開発センター・主任研究員
研究者番号：0 0 3 4 5 6 3 8

木村 禎亮 (KIMURA, Sadaaki)
独立行政法人国立がん研究センター・臨床
開発センター・研究員
研究者番号：1 0 5 8 5 0 2 9