

平成 30 年 8 月 21 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25282141

研究課題名(和文) siRNA 1分子封入会合体の精密構造設計と siRNA デリバリーに向けた機能化

研究課題名(英文) Precise construction of single siRNA-loaded self-assemblies for siRNA delivery

研究代表者

宮田 完二郎 (Miyata, Kanjiro)

東京大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：50436523

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、siRNAを腫瘍組織へと安全かつ効率良くデリバリーするための「核酸キャリア」の開発を目的とした。具体的には、優れた組織浸透性を有する最小スケールの核酸キャリアとして、1分子のsiRNAを選択的に封入するユニットポリイオンコンプレックス(以下、ユニットPIC)を提案した。一連の評価を通じて、ブロック共重合体の化学構造と重合度を調節することで、1分子のsiRNAが選択的に封入されたユニットPICを構築できること、生体内での優れた安定性と腫瘍組織集積性・浸透性が得られること、がん治療用核酸を内包することで有意な抗腫瘍効果が得られることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to develop an "siRNA carrier" that allows for safe and efficient siRNA delivery to solid tumors. Particularly, a single siRNA-loaded polyion complex, termed unit PIC, was constructed as a smallest delivery formulation featuring high tissue permeability. The obtained results demonstrated that 1) fine-tuning of the chemical structure and chain length of block cationomers enabled the selective formation of unit PICs, and 2) the optimized unit PIC exerted the excellent blood circulation property and tumor accumulation profile, leading to the enhanced antitumor activity.

研究分野：ドラッグデリバリーシステム

キーワード：核酸医薬デリバリー siRNA ブロック共重合体 ポリイオンコンプレックス

1. 研究開始当初の背景

2006年のノーベル生理学・医学賞に象徴されるように、配列特異的に遺伝子発現を抑制する(もしくはメッセンジャーRNAの分解を誘導する) small interfering RNA (siRNA) は、難治性疾患に対する新規医薬品として期待されている。しかしながら、siRNAは生体内で酵素分解を受けやすく、また負に帯電した高分子であることから細胞膜を透過できず、結果として標的とする細胞への導入効率が極めて低い(すなわち薬効を示さない)という大きな問題を抱えていた。この問題を解決するために、正に帯電した脂質や高分子と siRNA の間で複合体(ポリイオンコンプレックス、PIC)を調製し、「siRNA キャリア」として応用する方法論が検討されてきた。

PIC形成を通じて、siRNAは酵素分解から保護され、またPIC表面の電荷を調節することで細胞への導入効率も大幅に改善されることが明らかになっている。その結果、培養細胞に対しては効率の良い siRNA 導入が達成されている。その一方で、生体内でのPICの安定性は十分とは言えず、さらなる改善が必要とされていた。また、一部の効率の良い siRNA キャリアに関しては臨床試験が進められていたが、それらは多分子の siRNA から形成されるナノ粒子であり、サイズが約 100 nm と薬物キャリアとしては比較的大きいため、組織浸透性に乏しく血管からのアクセスが容易な肝臓などに適用が制限されるという課題があった。

2. 研究の目的

上記背景を鑑み、本研究は、siRNAを生体内で安定に保持し、かつ標的組織へ安全かつ効率良く送達する新たな「siRNA キャリア」の開発を目的とした。特に、腫瘍組織などで優れた組織浸透性を得るために、最小スケールの siRNA キャリアの創製を目指した。具体的には、1分子の siRNA のみ封入する siRNA キャリアとして、ユニットポリイオンコンプレックス(以下、ユニット PIC)を提案し、生体内での siRNA デリバリーに向けた機能化および性能評価を行った。

3. 研究の方法

(1) ユニット PIC 調製条件の確立

第一に、ユニット PIC を調製するための条件の確立を行った。具体的には、異なる重合度を有する種々のポリエチレングリコール(PEG)-カチオン性ポリペプチド(CPP)からなるブロック共重合体(PEG-CPP)を合成した。得られた PEG-CPP と siRNA を緩衝液中で混合することにより、PICを調製した。調製された PIC が、siRNA 1分子を選択的に封入しているかどうか(すなわち、ユニット PIC であるかどうか)を検証するために、アガロースゲル電気泳動、動的光散乱測定(DLS)、蛍光相関分光法(FCS)、および分析超遠心(AUC)などの方法論に基づいて物性を評価し

た。

(2) ユニット PIC の安定性評価

次に、得られたユニット PIC の安定性評価を行った。まず 10%牛胎児血清中で安定性を粒径変化に基づいて FCS により評価した。続いて、対イオン交換反応により PIC の解離を引き起こす可能性のあるポリアニオン(具体的にはヘパラン硫酸)に対する安定性を同様の方法論で評価した。

(3) ユニット PIC の生体内分布評価

(2)の評価において高い安定性を示したユニット PIC を用いて、生体内での siRNA デリバリー能を評価した。まず、蛍光標識 siRNA を用いてユニット PIC を調製、それをマウス尾静脈へと投与し、血液からの蛍光強度を経時的に測定することで、siRNA の血中滞留性を定量的に評価した。また、投与一定時間後の各種臓器における siRNA の集積量を同様の方法論で評価した。さらに、ヒト膵臓がん細胞を用いて担がんモデルマウスを構築し、siRNA の腫瘍組織集積性および組織浸透性を共焦点レーザー走査顕微鏡観察により評価した。

(4) 腫瘍組織における遺伝子発現の抑制評価

(3)の実験において、腫瘍組織へと siRNA を効率良くデリバリーすることができたユニット PIC を用いて、腫瘍組織における siRNA の生理活性評価を行った。具体的には、がん治療用遺伝子として polo-like kinase 1 (PLK1)に注目し、PLK1 に対する siRNA (siPLK1)を用いて遺伝子ノックダウン評価および抗腫瘍効果を評価した。さらに、安全性評価の一環として、ユニット PIC 投与後の血液パラメーター変化の有無を検証した。

4. 研究成果

(1) ユニット PIC 調製条件の確立

種々の PEG-CPP と siRNA を用いて PIC を調製した結果、ユニット PIC 形成の可否は CPP の電荷数に依存することが明らかになった。40 の負電荷(リン酸基)を有する siRNA に対して、40 以下の正電荷(1級アミンなど)を含む PEG-CPP を添加すると、1分子の siRNA からなる PIC(もしくはユニット PIC)を得ることができた。さらに詳細には、正電荷数 40 前後の PEG-CPP を用いると、siRNA:PEG-CPP = 1:1 のユニット PIC が得られ、正電荷数 20 前後の PEG-CPP を用いると、siRNA:PEG-CPP = 1:2 のユニット PIC が得られることが明らかになった。これより、ユニット PIC の会合数は、PEG-CPP と siRNA の間での最小電荷中和比に基づいて形成されることが示唆された。

また、高濃度下では、ユニット PIC の 2 次会合によりミセルなどの多分子会合体が形成される可能性があったため、濃度を変えながら PIC 調製実験を行った。その結果、

PEG-CPP の重なり(C*)濃度まで濃度を増加させた場合であっても、ユニット PIC の粒径増加は見られなかった(図 1)。一方、2 本鎖 RNA である siRNA と比較するために、1 本鎖 RNA を用いて同様の実験を行ったところ、ある濃度以上で粒径の有意な増加が観測された(図 1)。これより、siRNA 内包ユニット PIC は、siRNA の 2 本鎖 RNA 構造(もしくは剛直性)に基づいて、多分子会合が劇的に抑制される(もしくは、ユニット PIC の形態を高濃度でも維持できる)ことが強く示唆された。

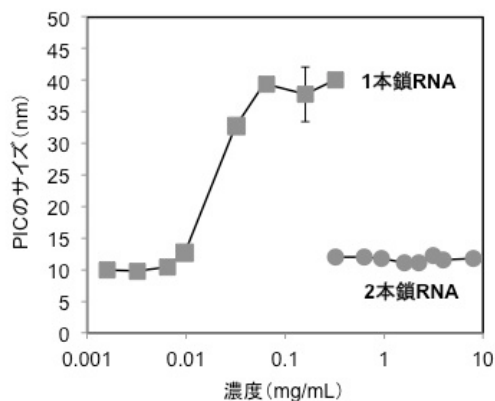


図 1. 蛍光相関分光法(FCS)により測定した蛍光標識 RNA 内包 PIC の粒径変化(~10 nm の PIC がユニット PIC、~40 nm の PIC はミセル型 PIC)。

(2) ユニット PIC の安定性評価

異なる化学構造の CPP 鎖からなる PEG-CPP を用いてユニット PIC を調製し、10%の牛胎児血清を含む培養液と混合し、1 時間後に FCS により粒径変化を測定した。その結果、CPP 側鎖の化学構造はユニット PIC の安定性に大きな影響を与えることが明らかになった。具体的には、カチオン性ポリアスパルタミド誘導体において、側鎖のメチレン基数が小さくなる(もしくは、主鎖とカチオン性官能基の距離が小さくなる)に従って、ユニット PIC の安定性は増加することがわかった。

一方、同一の化学構造で重合度の異なる PEG-CPP を用いてユニット PIC を調製し、ヘパラン硫酸との対イオン交換に対する耐性を評価したところ、PEG 重合度が大きいほど、ユニット PIC に結合する PEG の分子数が大きいほど、ユニット PIC の安定性が上昇することが明らかになった。

(3) ユニット PIC の生体内分布評価

上記実験で高い安定性を示したユニット PIC を用いて、マウス尾静脈投与後の血中滞留性を評価した。siRNA 単体投与では血中半減期が 5 分以内であったのに対し、ユニット PIC に内包された siRNA の血中半減期は 100 分以上であり、大幅に上昇することが確

認された。

続いて、膵臓がんモデルマウスへの尾静脈投与 48 時間後の各種臓器分布を評価した。その結果、正常組織への集積量に関しては siRNA 単体とユニット PIC で有意な違いは見られない一方で、膵臓がん組織への集積量に関してはユニット PIC を用いることで 10 倍以上増加することが明らかになった(図 2)。さらに、共焦点蛍光顕微鏡により腫瘍組織内分布を観察したところ、市販の脂質系 siRNA キャリアを用いた場合、腫瘍組織内部への拡散は観察されなかったが、ユニット PIC は間質を通過して腫瘍組織内部まで拡散している様子が観察された。これより、粒径を非常に小さく調節した(流体力学径~18 nm)のユニット PIC は、優れた腫瘍組織浸透性を発揮することが明らかになった。

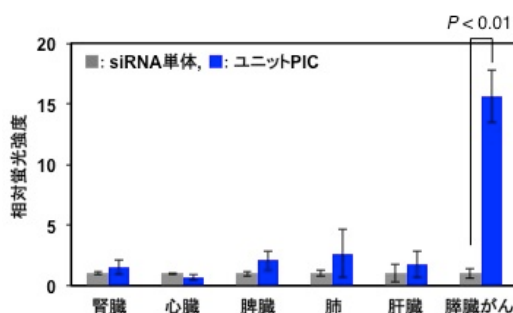


図 2. 膵臓がんモデルマウスへの尾静脈投与後の蛍光標識 siRNA の臓器分布。

(4) 腫瘍組織における遺伝子発現の抑制評価

優れた血中滞留性と腫瘍組織浸透性を示したユニット PIC を用いて、がん治療用 siRNA として知られる siPLK1 を内包し、上述の膵臓がんモデルに対する治療実験を行った。その結果、有意な抗腫瘍効果を得ることに成功した。得られた抗腫瘍効果が siRNA による遺伝子発現抑制(RNA 干渉)に由来するものかどうかを検証するために、腫瘍組織を摘出・メッセンジャーRNA を抽出し、リアルタイム PCR により PLK1 メッセンジャーRNA 量を定量した。結果として、siPLK1 内包ユニット PIC 投与群において有意な PLK1 メッセンジャーRNA の減少が認められた。一方、非治療用配列のコントロール siRNA 内包ユニット PIC 投与群では PLK1 メッセンジャーRNA の減少は認められなかった。これより、膵臓がんモデルに対して得られた抗腫瘍効果は、siRNA の配列依存的な RNA 干渉によるものであることが強く示唆された。さらに、安全性の指標として、ユニット PIC 投与後の血液パラメーター(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼやアラニンアミノトランスフェラーゼなど)変化を調べたところ、問題となる変化は認められなかった。

以上の結果より、siRNA 内包ユニット PIC は、安全かつ優れた生体内安定性と組織浸透

性を有する siRNA キャリアのプラットフォームとして有望であることが示された。

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 18 件)

- ① M. Naito, R. Azuma, H. Takemoto, M. Hori, N. Yoshinaga, S. Osawa, R. Kamegawa, H. -J. Kim, T. Ishii, N. Nishiyama, K. Miyata, K. Kataoka, Multilayered polyion complexes with dissolvable silica layer covered by controlling densities of cRGD-conjugated PEG chains for cancer-targeted siRNA delivery. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 査読有, 印刷中
DOI: 10.1080/09205063.2017.1301775
- ② K. Miyata, Smart polymeric nanocarriers for small nucleic acid delivery. *Drug Discov. Ther.* 査読有, 10 236-247 (2016)
DOI: 10.5582/ddt.2016.01061
- ③ H. -J. Kim, A. Kim, K. Miyata, K. Kataoka, Recent progress in development of siRNA delivery vehicles for cancer therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 査読有, 104 61-77 (2016)
DOI: 10.1016/j.addr.2016.06.011
- ④ Y. Yi, H. -J. Kim, P. Mi, M. Zheng, H. Takemoto, K. Toh, B. -S. Kim, K. Hayashi, M. Naito, Y. Matsumoto, K. Miyata, K. Kataoka, Targeted systemic delivery of siRNA to cervical cancer model using cyclic RGD-installed unimer polyion complex-assembled gold nanoparticles. *J. Control. Release* 査読有, 244 247-256 (2016)
DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.08.041
- ⑤ K. Katsushima, A. Natsume, F. Ohta, K. Shinjo, A. Hatanaka, N. Ichimura, S. Sato, S. Takahashi, H. Kimura, Y. Totoki, T. Shibata, M. Naito, H. -J. Kim, K. Miyata, K. Kataoka, Y. Kondo, Targeting the notch-regulated non-coding RNA TUG1 for glioma treatment. *Nat. Commun.* 査読有, 7 13616 (2016)
DOI: 10.1038/ncomms13616
- ⑥ H. Nishida, Y. Matsumoto, K. Kawana, R. J. Christie, M. Naito, B. -S. Kim, K. Toh, H. -S. Min, Y. Yi, Y. Matsumoto, H. -J. Kim, K. Miyata, A. Taguchi, K. Tomio, A. Yamashita, T. Inoue, H. Nakamura, A. Fujimoto, M. Sato, M. Yoshida, K. Adachi, T. Arimoto, O. Wada-Hiraike, K. Oda, T. Nagamatsu, N. Nishiyama, K. Kataoka, Y. Osuga, T. Fujii, Systemic delivery of siRNA by actively targeted polyion complex micelles for silencing the E6 and E7 human papillomavirus oncogenes. *J. Control. Release* 査読有, 231 29-37 (2016)
DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.03.016
- ⑦ F. Perche, Y. Yi, L. Hespel, P. Mi, A. Dirisala, H. Cabral, K. Miyata, K. Kataoka, Hydroxychloroquine-conjugated gold nanoparticles for improved siRNA activity. *Biomaterials* 査読有, 90 62-71 (2016)
DOI:10.1016/j.biomaterials.2016.02.027
- ⑧ K. Hayashi, H. Chaya, S. Fukushima, S. Watanabe, H. Takemoto, K. Osada, N. Nishiyama, K. Miyata, K. Kataoka, Influence of RNA strand rigidity on polyion complex formation with block cationomers. *Macromol. Rapid Commun.* 査読有, 37 486-493 (2016)
DOI: 10.1002/marc.201500661
- ⑨ T. Ishii, K. Miyata, Y. Anraku, M. Naito, Y. Yi, T. Jinbo, S. Takae, Y. Fukusato, M. Hori, K. Osada, K. Kataoka, Enhanced target recognition of nanoparticles by cocktail PEGylation with chains of varying lengths. *Chem. Commun.* 査読有, 52 1517-1519 (2016)
DOI: 10.1039/C5CC06661A
- ⑩ M. Tangsangasaksri, H. Takemoto, M. Naito, Y. Maeda, D. Sueyoshi, H. -J. Kim, Y. Miura, J. -Y. Ahn, R. Azuma, N. Nishiyama, K. Miyata, K. Kataoka, siRNA-loaded polyion complex micelle decorated with charge-conversional polymer tuned to undergo stepwise response to intra-tumoral and intra-endosomal pHs for exerting enhanced RNAi efficacy. *Biomacromolecules* 査読有, 17 246-255 (2016)
DOI: 10.1021/acs.biomac.5b01334
- ⑪ H. Gao, H. Takemoto, Q. Chen, M. Naito, H. Uchida, X. Liu, K. Miyata, K. Kataoka, Regulated protonation of polyaspartamide derivatives bearing repeated aminoethylene side chains for efficient intracellular siRNA delivery with minimal cytotoxicity. *Chem. Commun.* 査読有, 51 3158-3161 (2015)
DOI: 10.1039/C4CC09859E
- ⑫ H. Cabral, K. Miyata, A. Kishimura, Nanodevices for studying nano-pathophysiology. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 査読有, 74 35-52 (2014)
DOI: 10.1016/j.addr.2014.06.003
- ⑬ H. -J. Kim, H. Takemoto, Y. Yi, M. Zheng, Y. Maeda, H. Chaya, K. Hayashi, P. Mi, F. Pittella, R. J. Christie, K. Toh, Y. Matsumoto, N. Nishiyama, K. Miyata, K. Kataoka, Precise engineering of siRNA

delivery vehicles to tumors using polyion complexes and gold nanoparticles. *ACS Nano* 査読有, **8** 8979-8991 (2014)

DOI: 10.1021/nn502125h

- ⑭ Y. Oe, R. J. Christie, M. Naito, S. A. Low, S. Fukushima, K. Toh, Y. Miura, Y. Matsumoto, N. Nishiyama, K. Miyata, K. Kataoka, Actively-targeted polyion complex micelles stabilized by cholesterol and disulfide cross-linking for systemic delivery of siRNA to solid tumors. *Biomaterials* 査読有, **35** 27 7887-7895 (2014)

DOI:10.1016/j.biomaterials.2014.05.041

- ⑮ Y. Maeda, F. Pittella, T. Nomoto, H. Takemoto, N. Nishiyama, K. Miyata, K. Kataoka, Fine-tuning of charge-conversion polymer structure for efficient endosomal escape of siRNA-loaded calcium phosphate hybrid micelles. *Macromol. Rapid Commun.* 査読有, **35** 1211-1215 (2014)

DOI: 10.1002/marc.201400049

- ⑯ H. -J. Kim, K. Miyata, T. Nomoto, M. Zheng, A. Kim, X. Liu, H. Cabral, R. J. Christie, N. Nishiyama, K. Kataoka, siRNA delivery from triblock copolymer micelles with spatially-ordered compartments of PEG shell, siRNA-loaded intermediate layer, and hydrophobic core. *Biomaterials* 査読有, **35** 4548-4556 (2014)

DOI:10.1016/j.biomaterials.2014.02.016

- ⑰ F. Pittella, H. Cabral, Y. Maeda, P. Mi, S. Watanabe, H. Takemoto, H. -J. Kim, N. Nishiyama, K. Miyata, K. Kataoka, Systemic siRNA delivery to a spontaneous pancreatic tumor model in transgenic mice by PEGylated calcium phosphate hybrid micelles. *J. Control. Release* 査読有, **178** 18-24 (2014)

DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.01.008

- ⑱ H. -J. Kim, T. Ishii, M. Zheng, S. Watanabe, K. Toh, Y. Matsumoto, N. Nishiyama, K. Miyata, K. Kataoka, Multifunctional polyion complex micelle featuring enhanced stability, targetability, and endosome escapability for systemic siRNA delivery to subcutaneous model of lung cancer. *Drug Deliv. Transl. Res.* 査読有, **4** 50-60 (2014)

DOI: 10.1007/s13346-013-0175-6

[学会発表] (計 26 件)

1. K. Miyata, Polymer-based oligonucleotide delivery -challenges

and solutions-, 11th Annual Symposium on Nanobiotechnology 2017, 2017 年 2 月 27 日, 川崎市産業振興財団ホール (神奈川県・川崎市)

2. 宮田完二郎, ユニット PIC/金ナノ粒子ハイブリッドナノキャリアによるがん標的 siRNA デリバリー, 第 26 回日本 MRS 年次大会, 2016 年 12 月 19 日, 横浜市開港記念会館 (神奈川県・横浜市)

3. K. Miyata, Polymer nanotechnology-based nucleic acid delivery, The 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 2016 年 10 月 6 日, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

4. K. Miyata, Smart polymeric nanocarriers for systemic nucleic acid delivery, The Oligo Meeting 2016 (OTS), 2016 年 9 月 26 日, モントリオール(カナダ)

5. 宮田完二郎, ブロック共重合体を用いた siRNA 封入ポリイオンコンプレックスの構造制御とデリバリーへの展開, 第 65 回高分子討論会, 2016 年 9 月 16 日, 神奈川大学横浜キャンパス (神奈川県・横浜市)

6. K. Miyata, Polyion complex nanocarriers for targeted nucleic acid delivery, Drug Carriers in Medicine & Biology (GRC), 2016 年 8 月 8 日, ウォーターバイルバレー (米国)

7. 宮田完二郎, リガンド搭載高分子ナノ粒子を用いた腫瘍組織特異的核酸デリバリー, 第 32 回 DDS 学会学術集会, 2016 年 6 月 30 日, グランシップ (静岡県・静岡市)

8. K. Miyata, Development of polymeric materials for systemic siRNA delivery to solid tumor and brain, Pacificchem 2015, 2015 年 12 月 15 日, ホノルル (米国)

9. 宮田完二郎, 高分子ナノテクノロジーによる核酸医薬デリバリー, BMB2015, 2015 年 12 月 3 日, 神戸商工会議所 (兵庫県・神戸市)

10. 宮田完二郎, 高分子ナノテクノロジーを基盤とする核酸医薬デリバリー, 日本核酸医薬学会第 1 回年会, 2015 年 12 月 1 日, 京都テルサ (京都府・京都市)

11. 宮田完二郎, 1 分子 siRNA 封入ユニットポリイオンコンプレックスの精密構造設計, 第 64 回高分子討論会, 2015 年 9 月 17 日, 東北大川内キャンパス (宮城県・仙台市)

12. K. Miyata, Development of polymeric nanocarriers for targeted siRNA delivery, IUPAC-2015, 2015 年 8 月 13 日, 釜山 (韓国)

13. K. Miyata, Multifunctional polyion complex micelle featuring enhanced stability, targetability, and endosome escapability for systemic

- siRNA delivery to subcutaneous model of lung cancer, 42nd CRS Annual Meeting & Exposition, 2015年7月28日, エジンバラ (英国)
14. 宮田完二郎, 高分子ナノテクノロジーを基盤とする核酸医薬デリバリーシステムの開発, 第31回日本DDS学会学術集会, 2015年7月3日, 京王プラザホテル (東京都・新宿区)
 15. 宮田完二郎, リガンド搭載高分子ミセル型ナノキャリアによる組織特異的核酸医薬デリバリー, 第33回日本認知症学会学術集会, 2014年11月29日, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
 16. K. Miyata, Development of small polymeric nanocarriers for systemic siRNA delivery to solid tumors, 2014 International Conference of KSPST, 2014年11月27日, ソウル (韓国)
 17. 宮田完二郎, ユニット型ポリイオンコンプレックス-金ナノ粒子コンジュゲートによる固形がんへの siRNA デリバリー, 第63回高分子討論会, 2014年9月24日, 長崎大学 (長崎県・長崎市)
 18. K. Miyata, Development of polymer/calcium phosphate hybrid micelles for smart siRNA delivery to solid tumor, IUMRS-ICA2014, 2014年8月27日, 福岡大学 (福岡県・福岡市)
 19. 宮田完二郎, 核酸デリバリーのための高分子ナノキャリア設計, 第30回日本DDS学会学術集会, 2014年7月31日, 慶應義塾大学芝共立キャンパス (東京都・港区)
 20. K. Miyata, Development of polymeric nanomaterials for systemic siRNA delivery to solid tumors, Frontiers of Polymer Colloids, 2014年7月22日, プラハ (チェコ)
 21. 宮田完二郎, 高分子ナノ材料を基盤とする核酸医薬デリバリーシステムの開発, 第16回ヒューマンサイエンス総合研究ワークショップ, 2013年12月25日, ソラシティカンファレンスホール (東京都・文京区)
 22. 宮田完二郎, siRNA1分子封入ポリイオンコンプレックスの構築と siRNA デリバリーへの展開, 第35回日本バイオマテリアル学会大会, 2013年11月26日, タワーホール船堀 (東京都・江戸川区)
 23. K. Miyata, Enhanced nucleic acids delivery by fine-tuning repeated aminoethylene structures in polyaspartamide side chain, The 4th Asian Symposium on Advanced Materials, 2013年10月23日, 台北 (台湾)
 24. K. Miyata, Development of polymeric nanocarriers for enhanced siRNA delivery toward cancer therapy, 72nd Annual Meeting of the Japanese Cancer

- Association, 2013年10月4日, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
25. K. Miyata, Design of polymeric nanomaterials for enhanced small RNA delivery, The 15th Asian Chemical Congress, 2013年8月23日, セントーサ (シンガポール)
 26. 宮田完二郎, 環状 RGD ペプチドリガンドを装着した高分子ミセル型 siRNA キャリアの開発とがん治療への展開, 第29回日本DDS学会学術集会, 2013年7月5日, 京都テルサ (京都府・京都市)

[図書] (計4件)

1. H.-J. Kim, M. Zheng, K. Miyata, K. Kataoka, Springer, siRNA Delivery Methods, 2016, 89-103
2. 宮田完二郎, 片岡一則, シーエムシー出版, 核酸医薬の創製と応用展開, 2016, 175-184
3. H. Takemoto, K. Miyata, N. Nishiyama, K. Kataoka, Academic Press, Nonviral Vectors for Gene Therapy (Advances in Genetics Vol 88), 2014, 289-323
4. 宮田完二郎, 片岡一則, 日本臨牀社, 最新がん薬物療法 -がん薬物療法の最新知見, 2014, 109-112

[産業財産権]

○出願状況 (計2件)

名称: 抗腫瘍性ドラッグデリバリー製剤
 発明者: 宮田完二郎 他
 権利者: 東京大学/名古屋市立大学
 種類: 特許
 番号: 特願 2015-226895
 出願年月日: 2015年11月19日
 国内外の別: 国内

名称: 温度感受性重合体を用いた核酸の送達用ミセル組成物およびその製造方法
 発明者: 宮田完二郎 他
 権利者: 東京大学
 種類: 特許
 番号: 特願 2015-104028
 出願年月日: 2015年5月21日
 国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等
<http://www.bmm.t.u-tokyo.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮田 完二郎 (MIYATA KANJIRO)
 東京大学・大学院工学系研究科・准教授
 研究者番号: 50436523