

機関番号：37401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20360377

研究課題名（和文） 人工細胞膜を用いる難治性疾患ナノ治療システムの展開  
－がん治療を中心に－

研究課題名（英文） Development of Nanotherapy System for Intractable Disease with  
Hybrid Liposomes  
－ Cancer therapy with hybrid liposomes －

研究代表者

上岡 龍一 (UEOKA RYUICHI)

崇城大学・生物生命学部・教授

研究者番号：70099076

研究成果の概要（和文）：

研究代表者らが創製したハイブリッドリポソーム(HL)は、有機溶媒を用いることなく、緩衝溶液中でベシクル分子(リン脂質)とミセル分子を超音波照射するだけで調製できるナノ粒子であり、「素材や組成比の選択によって膜直径や相転移温度、流動性といった物性を制御できる」特徴がある。本研究では、HL のがん治療に関する以下の興味深い知見が得られた。

(A) 電子顕微鏡観察および動的光散乱法により、リン脂質(DMPC)と PEG 系界面活性剤(C<sub>12</sub>(EO)<sub>n</sub>; n=21~25) からなる HL の膜直径は、調製直後から 1 ヶ月以上、約 80nm の膜直径を維持することが明らかになった。

(B) *in vitro* において、薬物含有させずに種々のがん細胞に対する顕著な増殖抑制効果が明らかになった。

(C) HL は、がん細胞へ特異的に融合・蓄積し、ミトコンドリアへシグナルが伝達され、カスパーゼを活性化し、最終的に核内における DNA を断片化するという、アポトーシス誘導経路が明らかになった。

(D) HL の膜流動性とがん増殖抑制効果の間に良好な相関関係が観測され、HL の流動性が高いほど制がん効果が大きいことを初めて明らかにした。

(E) *in vivo* では、種々の担がんモデルマウスを用いた治療実験において、顕著な延命効果が得られた。

(F) 生命倫理委員会の承認後、悪性リンパ腫の患者に対する臨床試験において、高い安全性及び固形リンパ腫瘍の顕著な縮小効果が得られた。

HL は、がん細胞膜をターゲットとする新しいがん化学療法の可能性が高い。

研究成果の概要（英文）：

We have produced hybrid liposomes (HL) which can be prepared by sonication of vesicular and micellar molecules in a buffer solution. The physical properties of HL such as size, shape, membrane fluidity, and the temperature of phase separation can be controlled by changing the constituents and compositional ratio. We have investigated the anticancer effects of HL and following results are obtained.

(A) The uniform and stable structure of HL-n composed of dimyristoylphosphatidylcholine (DMPC) and polyoxyethylene dodecyl ethers (C<sub>12</sub>(EO)<sub>n</sub>; n=21~25) with a diameter of 80 nm was observed by electron microscope and dynamic light scattering method.

(B) The remarkable inhibitory effects of HL on the growth of various tumor cells were attained *in vitro*.

(C) Reduction of mitochondrial membrane potential and activation of caspase-8, caspase-9, and caspase-3 were observed in the tumor cells treated with HL, indicating that apoptotic signal by HL-n should pass through mitochondria and these caspases.

(D) A good correlation between the membrane fluidity of HL and inhibitory effects of HL for tumor cells was obtained.

(E) Significantly high chemotherapeutic effects were obtained *in vivo* experiments using mice model of carcinoma after the treatment with HL without any drug.

(F) After the approval of the bioethics committee, prolonged survival was attained in patients with lymphoma after the intravenous injection of HL without any side effect.

The membrane targeted chemotherapy with drug-free HL was established for the first time.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
2009年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
2010年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	13,700,000	4,110,000	17,810,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：プロセス工学・生物機能 バイオプロセス

キーワード：癌, シグナル伝達, トランスレーショナルリサーチ, 脂質, 細胞・組織

### 1. 研究開始当初の背景

リポソームをドラッグキャリアーとして利用する手法は広く知られており、抗がん剤含有リポソームの *in vivo* での制がん作用を Papahadjopoulos らが 1980年に報告した。その後ドキソルビシン含有リポソームが市販されるに至っているが、抗がん剤そのものの副作用に問題が残っている。

研究代表者らは有機溶媒を使用せず、超音波照射という簡便な水溶液調製法により、1985年に、新しいナノ粒子として、ベシクル分子とミセル分子から成る人工細胞膜(ハイブリッドリポソーム)を世界に先駆けて開発した(*J. Am. Chem. Soc.*, **107**(7), 2185-2186 (1985), *J. Am. Chem. Soc.*, **110**(5), 1588-1595 (1988))。ハイブリッドリポソーム(HL)は、ナノ素材として極めて有用であり、HL にペプチド触媒を組みこんだ人工膜酵素による不斉加水分解反応において、L 体アミノ酸のみを優先的に加水分解する酵素機能の発現に成功している。さらに、天然由来のリン脂質と無毒性のミセル界面活性剤の素材および組成比を選択することで、サイズ、相転移温度、流動性などの膜物性をコントロールすることを可能にし、直径 100nm 以下の均一で長期間安定なナノ医療に最適な新規 HL の創製を可能にした。

新規に開発した HL は、抗がん剤を含有せず、それ自身で (1) 正常細胞膜に比べ、流動性の高いがん細胞膜をターゲットとしたアポトーシス誘導によるがん増殖抑制(*Biol. Pharm. Bull.*, **20** (10), 1119-1121 (1997), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**(23), 6131-6134, (2006)他, 特許第 2694701 号)、(2) 担がんマウスの延命効果と安全性 (*Drug Delivery System*, **14**(1),

37-42 (1999), *Int. J. Pharm.*, **315**(1-2), 167-172 (2006)他)、さらに (3) 再発悪性リンパ腫などの患者に対する臨床での延命効果を確認した世界に先駆けたものである (*Am. Chem. Soc. Books*, 177-189(2002))。これらの製法および特色ともに独創的で、リポソーム単独のがん細胞選択的なアポトーシス誘導は、国内外ともに今までに例がなく、副作用の無い新しいがん化学療法の可能性があり、ナノ医療の分野で先導的と考えている。また、(4) 蛍光標識 HL のがん細胞のみへの特異的蓄積は、早期のがん診断と治療を同時に可能とする新しい試薬として期待でき (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **128**(22), 3251-3254 (2002))、(5) HL のみによる免疫賦活作用は、新しい免疫療法への応用に道を開くものである (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**(3), 613-616 (2007))。これら一連のがん研究は、我が国の国家戦略「がん研究の推進」に沿ったナノバイオサイエンスに根ざしたアプローチによるものであり、医療現場からの期待が高まっている。

### 2. 研究の目的

HL は、それ自身でヒト培養がん細胞に対する顕著な増殖抑制効果および担がんモデル動物に対する治療効果を示し、正常動物に対しては無毒性であり、副作用がないことを報告している。又、制がんメカニズムがアポトーシス誘導に起因することをすでに見出している。さらに、生命倫理委員会の承認を得た後、再発悪性リンパ腫や咽頭がんなどの末期患者に対して HL を投与した約 10 例のパイロットスタディでは、治療期間中全く副作用はなく、高い安全性および延命効果が多く認められた。

本研究においては、HL によるがん治療効果に関し、(1) *in vitro* において、がん細胞膜をターゲットとしたアポトーシス誘導の制がん機構の全容を明らかにした。(2) *in vivo* において、種々の担がん(乳がんや大腸がんなど)モデルマウスを用い、治療効果と安全性を確認した。(3) 正常マウスを用いて HL の体内動態を検討した。さらに、(4) エイズ関連リンパ腫に対する HL の増殖抑制効果を観測し、新しいエイズ治療薬としての可能性を見出した。また、DDS への応用として、(5) 難治性疾患である筋ジストロフィーに関し、HL にゲンタマイシンを封入し、*in vivo* において治療効果を検討した。

以上のように、がん治療に関して、細胞レベルおよび動物レベルでの HL の前臨床試験結果を蓄積し、不治の病とされるがん患者への臨床応用を早期に実現することで社会に貢献することを目的とした。さらに、がん以外の難治性疾患であるエイズや筋ジストロフィーに対しても、HL のナノ治療への応用を目指した。

### 3. 研究の方法

#### (1) HL の創製および物性評価

①鎖長および頭部極性基の異なる種々のリン脂質(ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン)および種々の PEG 系界面活性剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテル)を適切な割合で混合し、緩衝水溶液中で超音波照射することにより HL を得た。②動的光散乱法により粒度分布測定装置を用い、膜サイズの測定、熱分析法により示差走査型熱量計を用い、相転移温度の測定、蛍光偏光消滅法により蛍光分光光度計を用い、流動性の測定を行った。

(2) がん細胞に対する *in vitro* 増殖抑制試験  
培養がん細胞としてヒト B リンパ腫瘍細胞(RAJI)、ヒト T 細胞白血病細胞(MOLT-4)、白血病細胞(HL-60)、肺がん細胞(RERF-LC-OK、A549)、肝臓がん細胞(Huh-7、Hep-G2)、胃がん細胞(GT3-TKB)、脳腫瘍(U251)、子宮がん細胞(HeLa)、乳がん細胞(MDA-MB-453)を用い、種々の HL の *in vitro* での増殖抑制試験を行った。がん細胞に対する増殖抑制効果はプレートリーダーを用い、比色法により制がん効果を評価した。さらに、正常細胞(ヒト繊維芽細胞: WI-38、ヒト肝細胞: HC)に対する毒性試験を実施した。

#### (3) HL による制がんメカニズムの解析

①カスパーズ阻害剤(アセチルチロシル-バリニル-アルデヒド、アセチル-アスパルチル-グルタミル-バリニル-アスパルチル-アルデヒドなど)を用い、HL による種々の腫瘍細胞のアポトーシス誘導の有無を DNA のゲル電気泳動法およびフローサイトメ-

ターにより調べ、カスパーズカスケードを明らかにした。②HL のアポトーシス誘導経路を検討した。とくに、ミトコンドリアの関与の可能性が高く、ミトコンドリア膜電位差を蛍光プローブを用いてフローサイトメーターにより測定した。又、チトクロム C の検出によりカスパーズ 9 が活性化される経路をチトクロム C 特異的な抗体を用いてウエスタンブロット法により確認した。③アポトーシス制御因子(p53、Bcl-2、Bax など)に対する抗体を用い、免疫染色法によりフローサイトメーターで各アポトーシス誘導因子の検出を試みた。

(4) がん細胞膜をターゲットとする HL の作用機序とバイオイメーキング

①蛍光偏光消滅法による種々のがん細胞と正常細胞の膜流動性、および酵素活性測定法による HL の細胞増殖抑制効果の相関関係を検証した。②HL 融合前後のがん細胞膜の流動性の経時変化を蛍光偏光消滅法により解析した。③全反射顕微鏡を用い、種々のがん細胞と正常細胞に対するがん細胞膜への融合・蓄積のバイオイメーキングを行った。④全反射顕微鏡および共焦点レーザー顕微鏡により、HL 融合前後のがん細胞膜の脂質ドメイン(ラフト)形成のイメーキングを実施した。

#### (5) 筋ジストロフィー治療薬の創製

筋ジストロフィー治療薬(ゲンタマイシン)を用い、ゲンタマイシン封入 HL を調製した。膜サイズの測定、ゲル濾過装置により、未封入のゲンタマイシンを分離した。その後、ゲンタマイシン封入濃度を蛍光偏光イムノアッセイにて測定した。

#### (6) アポトーシス誘導シグナル伝達の解析

HL によるアポトーシス誘導のシグナル伝達におけるカスパーズカスケードを検討した。①AFC(7-アミノ-4-トリフルオロクマリン)修飾蛍光基質として、Ac(アセチル)-DEVD(アスパラギン酸-グルタミン酸-バリン-アスパラギン酸)-AFC、Ac-IETD(イソロイシン-グルタミン酸-スレオニン-アスパラギン酸)-AFC、Ac-LEHD(ロイシン-グルタミン酸-ヒスチジン-アスパラギン酸)-AFCを用い、カスパーズ 3、8 および 9 の活性を蛍光分光光度計で測定した。②ミトコンドリア経路については、Bid(BH3-interacting domain death agonist)の活性化を詳細に検討した。

(ハ) 最下流のカスパーズ 3 経路後の PARP(ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ)分解についてウエスタンブロット法で測定した。(ニ) HL が腫瘍細胞に融合・蓄積後アポトーシスシグナルを伝達する際の膜タンパクの関与について、免疫沈降法およびウエスタンブロット法で検討した。さらに、Fas および FADD に引き続きカスパーズ 8 の応答を同様にウエスタンブロット法

法で経時的に測定した。

(7) HL を用いる制がんメカニズムの全容解明

①HL が、融合・蓄積したがん細胞について、膜タンパク (FADD など)、カスパーカスケード、ミトコンドリアなどの関与を明確にし、アポトーシス誘導シグナル伝達の全容を解明した。②HL が、正常細胞の免疫活性を向上させるメカニズムについて検討した。

(8) *in vivo* でのアポトーシス誘導の画像解析  
細胞のアポトーシス誘導を組織内で検出する方法である TUNEL 法を用い、HL 投与後の、*in vivo* での腫瘍の組織からマイクロームで組織切片を作成し、TUNEL 染色を行った。同様にコントロールとして未治療の腫瘍組織を TUNEL 染色し、ともに共焦点レーザー顕微鏡下で比較観察した。

(9) 担がんマウスを用いた治療実験

*in vitro* で良好な増殖抑制効果を確認した HL に関し、ヒトリンパ腫瘍(RAJI)細胞、ヒト乳がん(MDA)細胞、ヒト肝臓がん(Hep-G2)細胞などを移植した担がんモデルマウスを用い、腹腔内投与および静脈投与による治療効果および延命効果を調べた。

(10) 筋ジストロフィー治療を目指した *in vivo* での動物実験

ゲンタマイシン封入 HL に関し、筋ジストロフィーモデルマウス (mdx マウス) を用い、治療効果および毒性試験を行った。治療効果の評価は、陽性繊維率およびクレアチンキナーゼ (CK) を測定した。毒性試験は、腎毒性、聴毒性を指標とした。

(11) 担がんマウスを用いた体内動態試験

蛍光脂質として 1-パルミトイル-2-[12-(7-ニトロ-2-1,3-ベンゾキシアジアゾイ-4-イル)-アミノ]ドデカノイル]-sn-グリセロ-3-フォスフォコリン、リン脂質としてアシル鎖長の異なるホスファチジルコリン、ミセル分子としてポリオキシエチレンアルキルエーテルを用い、超音波照射器より一定出力、時間、温度で超音波を照射し、蛍光脂質標識 HL を調製した。動的光散乱法により、粒径分布測定装置を用いて膜サイズを測定し、安定性を確認した。担がんマウスに蛍光脂質標識 HL を投与し、HL の体内動態を詳細に観測した。すなわち、マウスに蛍光脂質標識 HL を静脈投与後、所定時間に解剖し、組織切片を作成した。各組織切片を共焦点レーザー顕微鏡で観察し、代謝および蓄積に関する知見を得た。

(14) エイズ関連リンパ腫に対する HL の抗腫瘍試験

エイズ関連リンパ腫に対する細胞増殖抑制効果とアポトーシス誘導について検討した。*in vitro* において、がん細胞膜をターゲットとしたアポトーシス誘導の制がん機構の解明を DNA 断片化測定、カスパー 3、8 および 9 の活性化測定、膜流動性測定、蛍光顕

微鏡観察により行った。*in vivo* において、エイズ関連リンパ腫モデルマウスを作成し、治療効果を検討した。

(16) 動物を用いた安全性試験

延命効果が確認できた HL のみを用い、ラットに対する長期間反復投与毒性試験 (亜急性、慢性毒性試験) を実施し、一般状態観察、体重測定、自動血球計数装置により白血球数、赤血球数を測定した。又、血液自動分析装置により、酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、アルカリフォスファターゼ、総タンパク質、アルブミン、総コレステロール、総ビリルビンなどを測定し、安全性を確認した。

(11) HL の臨床応用

独立行政法人国立病院機構熊本医療センター (国立熊本病院)、昭和大学、東京慈恵会医科大学と共同で、生命倫理委員会の承認と、患者のインフォームドコンセントを得て、臨床応用を試みた。

#### 4. 研究成果

(1) リン脂質(DMPC)及び PEG 系界面活性剤 ( $C_{12}(EO)_n$ :  $n=21, 25$ ) から成るハイブリッドリポソーム(HL- $n$ )の乳がん治療に関する研究において、

次のような新しい知見が得られた。①ヒト乳がん(MDA-MB-453)細胞に対する HL- $n$  のアポトーシスメカニズムの解析から、HL- $n$  が MDA-MB-453 細胞に融合・蓄積後、(A) Fas を活性化する経路、(B) 直接ミトコンドリアを通る経路を明確にした。更に、(C) カスパー 8 および 9 を経由しないでカスパー 3 を活性化することが示唆された。②担がんモデルマウスに対する HL- $n$  の治療効果を検討したところ、HL- $n$  投与群では治療開始時と腫瘍容積が変わらず顕著な腫瘍抑制効果が確認された。一方、DMPC リポソーム治療群では腫瘍縮小効果は見られなかった。次に、TUNEL 法によりアポトーシス誘導を検討したところ、固形腫瘍の抑制効果を示した HL-21 治療群において、アポトーシス細胞が多く観察された。③正常マウスの 2 週間反復投与毒性試験において、投与期間中の体重変化、血液検査、血液生化学検査および各相対臓器重量から、重篤な副作用を示さず、安全性が明らかになった。患者に優しい制がん剤としての臨床応用が期待される。(Chem. Lett., 38, 134 (2009), Int. J. Pharm., 372, 162 (2009))

(2) HL の「流動性」が、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染細胞の増殖抑制と深く関係していることを *in vitro* で初めて明らかとした。すなわち、リン脂質(DMPC)及び PEG 系界面活性剤 ( $C_{12}(EO)_n$ :  $n=4 \sim 25$ ) から成る HL の HIV 慢性感染 (MOLT-4/III B) 細胞に対する 50% 細胞増殖抑制濃度 ( $IC_{50}$ ) と HL の膜流動性

との間の良好な相関性を明らかにした。さらに、HL は、HIV 潜伏感染(J22-HL-60)細胞に対して、ウイルス産生を増大する結果を得た。ウイルスを産生した細胞は、同時に死滅していることも分かった。これらの知見は、エイズの治療をサポートする新しい薬剤となる可能性が明らかになった。(Bioorg. Med. Chem. Lett., **18**, 4578 (2008))。

(3) リン脂質(DMPC)及び PEG 系界面活性剤(C<sub>12</sub>(EO)<sub>23</sub>)から成る HL の大腸がんの肝転移抑制に関する基礎研究から以下のような興味深い知見が得られた。①HL は、マウス大腸がん(Colon26)細胞に対し、細胞膜に融合蓄積後、アポトーシス誘導により増殖抑制効果を示すことを明らかにした。②蛍光染色した Colon26 細胞の肝転移を視覚的に確認した。③HL 投与群において、肝臓および脾臓の体重比器官重量の減少が確認された。④HE 染色による切片観察より、HL 投与群は正常群と同様の組織の状態に回復した。⑤TUNEL 法による観察より、HL 投与群においてアポトーシス誘導が確認された。⑥HL を静脈投与した肝転移モデルマウスにおいて血液毒性がなく、高い安全性が示唆された。薬剤を含まない HL は、大腸がん肝転移モデルマウスに対して、アポトーシス誘導により治療効果を示すことから、臨床への応用が期待できる。(薬学雑誌 **129**, 465 (2009))

(4) リン脂質(DMPC) および PEG 系界面活性剤(C<sub>12</sub>(EO)<sub>21</sub>)から成る HL-21 のエイズ関連悪性リンパ腫の一種である Primary Effusion Lymphoma (PEL)に対する細胞増殖抑制効果とアポトーシス誘導について検討した。HL-21 は、PEL 細胞に対して顕著な細胞増殖抑制効果を示し、カスペーシスの活性化を経てアポトーシスを誘導することが *in vitro* で明らかとなった。また、HL-21 は正常細胞への融合蓄積量が低く、PEL 細胞特異的に融合蓄積し、膜の流動性を増加させた。PEL のマウスモデルに対する HL-21 の治療効果を検討した。HL-21 は、PEL モデルマウスにおいて明らかな腹水の蓄積抑制効果を示し、副作用もなかった。以上の結果より、HL-21 が正常細胞には影響を与えず、腫瘍細胞特異的に融合蓄積し、細胞増殖を抑制することが明らかになった。(Leukemia Res., **34**, 906 (2010))

(5) DMPC および C<sub>12</sub>(EO)<sub>23</sub> から成る HL-23 のヒト肺非小細胞がん(NSCLC)に対する細胞増殖抑制効果について *in vitro* で検討した。HL-23 は、がん細胞の増殖抑制効果を示し、アポトーシスを誘導した。さらに、蛍光脂質含有 HL-23 は、正常肺細胞と比較して、膜の揺らぎの大きなヒト肺非小がん細胞のみに融合蓄積した。HL は、現在まで有効な治療法が確立していない、ヒト肺非小細胞がんに対する新規治療薬としての可能性が期待できる。(薬学雑誌 **130**, 1581 (2010))

(6) 遺伝性疾患である Duchenne(デュシェンヌ)型筋ジストロフィーに対し、アミノグリコシド系抗生物質ゲンタマイシン(Gentamicin: GM)が治療薬として有効であるが、副作用の問題がある。そこで、リン脂質(DMPC)及び PEG 系界面活性剤(C<sub>12</sub>(EO)<sub>23</sub>)から成る HL に GM を封入した GM-HL を創製し、ドラッグデリバリーシステムを応用した新しい筋ジストロフィー治療を検討した。創製した GM-HL は、臨床応用に重要となる細網内皮系を回避できることが確認された。また、蛍光脂質含有 HL を用いた筋ジストロフィーモデル (mdx) マウスを用いた体内動態観察において、骨格筋の炎症部位への HL の蓄積を確認した。また mdx マウスを用いた GM-HL の治療実験において、GM-HL の方が GM 単独や HL 単独よりも高い治療効果を示し、mdx マウスへの GM-HL の副作用はみられなかった。GM-HL は、新しい筋ジストロフィー治療薬として期待される。(Biol. Pharm. Bull., **34**, 712 (2011))

(7) リン脂質 DMPC と非イオン性界面活性剤 C<sub>12</sub>(EO)<sub>23</sub> からなる HL は、ヒト B リンパ腫 (RAJI) 細胞に対して顕著な増殖抑制効果を示し、フローサイトメーター、アガロース電気泳動法および TUNEL 法によりアポトーシスを誘導することが明確になった。*in vivo* において RAJI 細胞移植がんモデルマウスに対して顕著な延命効果が得られ、正常ラットに対する安全性を確認した。さらに、生命倫理委員会承認後の臨床応用において、副作用の無い固形腫瘍の縮小効果と延命効果が確認された。(Anticancer Res., **28**, 1187 (2008))

## 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 36 件)

- 1) M. Yukihara, K. Ito, O. Tanoue, K. Goto, T. Matsushita, Y. Matsumoto, M. Masuda, S. Kimura, R. Ueoka, Effective Drug Delivery System for Duchenne Muscular Dystrophy Using Hybrid Liposomes Including Gentamicin along with Reduced Toxicity, *Biol. Pharm. Bull.*, (査読有) **34**, 712-716 (2011).
- 2) T. Towata, Y. Komizu, S. Suzu, Y. Matsumoto, R. Ueoka, S. Okada, Hybrid Liposomes Inhibit the Growth of Primary Effusion Lymphoma *in Vitro* and *in Vivo*, *Leukemia Res.*, (査読有) **34**, 906-911. (2010).
- 3) S. Shimoda, H. Ichihara, Y. Matsumoto, R. Ueoka, Chemotherapy with Hybrid Liposomes for Human Breast Tumors along with Apoptosis *in Vivo*, *Int. J. Pharm.*, (査読

- 有) 372, 162-168 (2009).
- 4) R. Ueoka, Y. Komizu, Y. Matsumoto, Y. Zhong, R. Tanaka, N. Yamamoto, Selective Inhibitory Effects of Hybrid Liposomes on the Growth of HIV Type 1-Infected Cells *in Vitro*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (査読有) **18**, 4578-4580 (2008).
  - 5) H. Ichihara, H. Nagami, T. Kiyokawa, Y. Matsumoto, R. Ueoka, Chemotherapy Using Hybrid Liposomes Along with Induction of Apoptosis, *Anticancer Res.*, (査読有) **28**, 1187-1195 (2008).

[学会発表] (計 73 件)

- 1) 【Invited Speaker】R. Ueoka, 「Membrane-targeted Nanotherapy with Hybrid Liposomes for Tumor Cells Leading to Apoptosis」2011 年 2 月 27 日, Third Korea-Japan Seminars on Biomolecular Sciences: - Experiments and Simulations (韓国, 済州島).
- 2) 【Invited Speaker】K. Goto, Y. Komizu, H. Ichihara, R. Ueoka, 「Specific Inhibitory Effects of Hybrid Liposomes on the Growth of HIV-latently Infected Cells and Primary Effusion Lymphoma *in Vitro* and *in Vivo*」2010 年 8 月 2 日, BIT's 1st World Congress of Virus and Infections-2010 (WCVI-2010) (韓国, 釜山).
- 3) 【Plenary Lecture】R. Ueoka, 「Membrane Targeted Nanotherapy with Hybrid Liposomes for Tumor Cells Leading to Apoptosis」2010 年 11 月 29 日, 4th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2010) (愛知県).
- 4) 【Invited Lecture】R. Ueoka, 「Selective Inhibitory Effects of Hybrid Liposomes on the Growth of HIV-associated Cells *in Vitro* and *in Vivo*」2009 年 7 月 18 日, Annual World Summit of Antivirals (中国, 北京).
- 5) 【Invited Speaker】Y. Matsumoto, R. Ueoka 「Nanotherapy with Hybrid Liposomes for Tumor in Relation to Fluctuation of Membranes」2009 年 3 月 16 日, The 2nd Open Symposium "Molecular Science of Fluctuations toward Biological Functions" (愛知県).

[図書] (計 4 件)

- 1) 上岡龍一, ハイブリッドリポソームの制がんメカニズム, *Medical Bio* 11 月号, (株)オーム社, pp.32-39 (2010).
- 2) 上岡龍一, ハイブリッドリポソームの揺らぎと制癌メカニズム, 「揺らぎと生体機能」, *Medical Bio* 10 月別冊, (株)オーム社, pp.78-85 (2010).
- 3) 上岡龍一, ナノカプセルが拓く医療の未

来 —ハイブリッドリポソームを中心に—, *Ohm Bulletin* 95 周年記念号, (株)オーム社, pp.46-49(2009).

- 4) 上岡龍一, 松本陽子, ハイブリッドリポソーム, ナノメディシン ナノテクの医療応用, (株)オーム社, pp.119-130 (2008).

[産業財産権]

○取得状況 (計 1 件)

名称: 癌細胞増殖抑制性ハイブリッド型リポソーム製剤

発明者: 上岡龍一, 松本陽子

権利者: 上岡龍一, 学校法人君が淵学園

種類: 特許

番号: 特許第 4560150 号

取得年月日: 平成 22 年 7 月 30 日登録

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.life.sojo-u.ac.jp/biomed/index.html>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

上岡 龍一 (UEOKA RYUICHI)

崇城大学・生物生命学部・教授

研究者番号: 70099076

### (2)研究分担者

松本 陽子 (MATSUMOTO YOKO)

崇城大学・生物生命学部・教授

研究者番号: 00133562

松下 琢 (MATSUSHITA TAKU)

崇城大学・生物生命学部・教授

研究者番号: 10209538

後藤 浩一 (GOTO KOICHI)

崇城大学・生物生命学部・准教授 (現在教授)

研究者番号: 30279377

市原 英明 (ICHIHARA HIDEAKI)

崇城大学・生物生命学部・助教

研究者番号: 70369114