

## 自己評価報告書

平成 23 年 4 月 25 日現在

機関番号：37401

研究種目：新学術領域研究

研究期間：2008～2012

課題番号：20107007

研究課題名（和文） 細胞膜及び人工膜の揺らぎが関与する制がん機能メカニズム

研究課題名（英文） Antitumor mechanism in relation to fluctuation in cell membrane and 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

研究分野：医用生体工学

科研費の分科・細目：

キーワード：癌, 細胞膜, 人工膜, 揺らぎ, アポトーシス

## 1. 研究計画の概要

生体分子の揺らぎと機能は密接な関係にあり、生体膜およびタンパク質の揺らぎを理解することは、生命現象の本質を解明する上で極めて重要な課題となっている。研究代表者らは、脂質分子とミセル分子から成るハイブリッドリポソーム(HL)が、抗がん剤を含まず、がん細胞の細胞膜に特異的に融合・蓄積してアポトーシスを誘導することを見出し、副作用のない新しいがん治療の可能性を明らかにしている。しかし、がん細胞を正常細胞と区別する HL の膜融合プロセスには、物理化学的概念を導入する必要がある。そのため、細胞膜の揺らぎの指標として膜流動性に焦点を合わせ、「流動性の大きな HL 単独で流動性の大きながん細胞に対してのみ選択的にアポトーシスを誘導する」ことの一般則を確立する予定である。さらに、細胞膜をターゲットとする HL の制がん効果の分子論的機構解明のため、計算科学的手法により膜の揺らぎとがん抑制作用との相関性を明らかにする。

## 2. 研究の進捗状況

(1) 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、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))

(2) HLのヒト乳がん(MDA-MB-453)細胞に

対するHLのアポトーシスメカニズムの解析から、HL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2つの経路を明確にした。担がんモデルマウスに対するHLの治療実験において、アポトーシス誘導を伴う顕著な腫瘍抑制効果が明らかになった。正常マウスの2週間反復投与毒性試験において、重篤な副作用を示さず、安全性が明らかになった。

(Int.J. Pharm., 372, 162 (2009))

(3) リン脂質(DMPC)およびPEG系界面活性剤(C<sub>12</sub>(EO)<sub>n</sub>; n= 21,23,25)から成るHL-nの細胞膜をターゲットとする制がん機構について検討した。HL-nは、種々のがん細胞に対して顕著な細胞増殖抑制効果を示し、アポトーシスを誘導することがin vitroで明らかとした。さらに、HL-nは膜流動性の大きながん細胞に選択的に融合蓄積した。がん細胞膜の流動性とHL-nの制がん効果との間に相関性が認められ、がん細胞膜の揺らぎが制がん効果に寄与することを初めて明らかにした。以上のことより、HL-nのがん細胞膜をターゲットとする新しいがん治療に向けて一般化が期待できる。(ACS Med. Chem. Lett. 2, 275 (2011))

## 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

HL の流動性(揺らぎ)とがん細胞膜の流動性(揺らぎ)が、HL の抗腫瘍効果に密接に関連することが明らかになってきている。領域内の有機的なつながりによる医学部との活発な共同研究(岡田、鈴木ら)で、種々のがんに対する制がん効果に関する研究がおおむね順調に進展している。

#### 4. 今後の研究の推進方策

HL の流動性 (揺らぎ) およびがん細胞膜の流動性 (揺らぎ) と、HL の抗腫瘍効果に関する多くの事例を増やし、一般則として確立する予定である。詳細なメカニズムについては、がん細胞および HL の流動性を、様々な分析法により計画班員 (片岡ら) との共同研究で明らかにする事が可能である

計画班員の平田らの一般化ランジェヴァン理論と 3D-RISM/RISM 理論を結合した新たな計算科学的手法を、膜の揺らぎと抗がん作用との問題に応用し、揺らぎの観点から医科学の問題に取り組む。がん細胞膜に人工膜である HL が特異的に融合するプロセスなどの計算科学的手法などを用いた物理化学的解明を進める。

#### 5. 代的な研究成果

[雑誌論文] (計 36 件)

- 1) Y. Komizu, S. Nakata, K. Goto, Y. Matsumoto, R. Ueoka, Membrane-Targeted Nanotherapy with Hybrid Liposomes for Tumor Cells Leading to Apoptosis, *ACS Med. Chem. Lett.*, (査読有) **2**, 275-279 (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) Y. Matsumoto, Y. Tanaka, K. Goto, R. Ueoka, Specific Fixed Aqueous Layer of Three-component Hybrid Liposomes Related to Inhibition of Hepatoma Cells Growth, *Chem. Lett.*, (査読有) **37**, 118-119 (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揺らぎと制がんメカニズム, *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, pp78-85 (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, pp46-49(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
- <http://www.life.sojo-u.ac.jp/biomed/index.html>