様　式　C－１９、F－１９－１、Z－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ６ 月 １５ 日現在

機関番号：３７４０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2017～2019
課題番号：１７Ｋ０５９４４

研究課題名（和文）複合脂質膜を用いたがん浸潤・転移制御によるがん治療

研究課題名（英文）Cancer therapy by controlling of invasion and the metastasis of cancer cells using hybrid liposomes

研究代表者
市原　英明（Ichihara, Hideaki）

崇城大学・生物生命学部・教授

研究者番号：７０３６９１１４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,700,000円

研究成果の概要（和文）：ハイブリッドリポソーム（HL）種々のがん細胞を用いてHLの治療効果およびがん転移抑制効果を検討した。in vitroにおいて、がん細胞の増殖をアポトーシス誘導により抑制した。スクラッチアッセイより、低濃度のHLはがん細胞に対し細胞の移動面積を顕著に減少させ、遊走能抑制効果が得られ、細胞のアクチン染色からはがん細胞の仮足形成阻害が観察された。in vivoにおいてHLの肝転移担がんモデルマウスにおける相対的腫瘍重量の顕著な減少が得られた。HE染色を用いた腫瘍組織切片における組織学的分析によって腫瘍サイズの減少が確認された。TUNEL染色により担がんマウスのがん細胞のアポトーシス誘導が観察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
ハイブリッドリポソーム（HL）は、リン脂質とPEG系界面活性剤から構成され、（a）製法が簡単で有機溶剤などの混入する恐れがなく安全である。（b）素材および組成を選択することによりサイズ、流動性や疎水性をコントロールすることができる。（c）HL自身でin vitroおよびin vivoにおいて制がん効果を有し、無毒性である。これらの製法および特色ともに独創的で今までに例がない。とくに、リポソーム自身の制がん効果は本研究以外では確認されておらず、極めて画期的である。細胞レベルおよび動物実験レベルでのHLの前臨床試験結果を蓄積し、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する。

研究成果の概要（英文）：We have obtained the remarkable therapeutic effects of hybrid liposomes (HL) composed of 95 mol% dimyristoylphosphatidylcholine and 5 mol% polyoxyethylene(25) dodecyl ether against human renal, colon and pancreas cancer cells in vitro and in vivo. In this study, we examined the inhibitory effects of CL on the growth of and metastasis of various cancer cells along with apoptosis in vitro. The 50% inhibitory concentration values of HL for cancer cells were lower than those of control. Induction of apoptosis in cancer cells treated with HL was verified on the basis of flow cytometric analysis. The inhibitory effect of HL on the migration of cancer cells was demonstrated based on a wound scratch assay. Suppression of the filopodia formation of cancer cells by CL was obtained. The anti-invasive effect of HL against cancer cells was observed via a Matrigel invasion assay. Therapeutic effects and anti-metastasis activity of HL in hepatic metastasis models mice of cancer was obtained.

研究分野：生体機能化学、医用生体工学

キーワード：癌　脂質　ナノ材料　ナノメディシン　動物

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様 式 Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

リポソーム単独での制がん効果は国内外ともに例がない。脂質膜（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、ドキソルビシン含有リポソームが市販されているが、抗がん剤そのものの副作用が問題となっている。HL は、副作用がなく安全であり、リポソーム単独の制がん剤としての可能性が高く、医薬分子の中でも画期的であると考える。抗がん剤を含まないリポソーム単独でのがん細胞に対する特異的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であると考えている。

がんの転移を制御することは、がん治療において最も重要な戦略の一つである。転移の過程には、転移性がん細胞と種々の宿主細胞(血小板、リンパ球、内皮細胞)と細胞外マトリックスや基底膜との相互作用が転移を引き起こす。肝臓および肺は一般的にがんの転移、特に血行性転移の標的となる臓器であり、しかも、転移を伴うがんの予後は非常に悪い。そのため、転移メカニズムを明確にし、治療の目安にすることは、転移性がんによる生存率を改善するのに最も重要なことである。化学療法は術後の予後の改善が期待されているが、転移性がんに対する有効的な化学療法剤は現在までに確立されていない。

複合脂質膜（ハイブリッドリポソーム：HL）は、リン脂質とミセル分子を水溶液中で超音波処理するだけで得られ、素材および組成比の選択により、形態やサイズ、相転移温度、疎水性および流動性のコントロールが可能な生体適合性指向の新しい医用素材である（*J. Am. Chem. Soc.*, 110, 1588 (1988)）。抗がん剤を含有せずに、それ自身ががん細胞膜特異的に蓄積した後、選択的なアポトーシス誘導により増殖抑制効果を示すことを見出した(*Int. J. Cancer*, 115, 377 (2005))。さらに、動物レベルでは、担がんマウスに対して高い治療効果と安全性が認められ、生命倫理委員会の承認後、末期がん患者に対する臨床でのパイロットスタディにおいて高い安全性、延命効果および固形リンパ腫の縮小が確認されている（*Curr. Pharm. Des.*, 17, 1709 (2011)）。

さらに、大腸がん細胞の肝転移モデルマウスに対して治療効果を示す予備的知見を得ている(*Int. J. Pharm.*, 394, 174 (2010), *Anticancer Res.*, 34, 470 (2014))。

以上のように、HL は、これまでに無い副作用の無い画期的な転移抑制能を有する化学療法剤として期待できる。

２．研究の目的

HL は、それ自身でヒト培養がん細胞に対して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。また、制がんメカニズムが、アポトーシス誘導に起因する可能性を見出している。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癌などの末期患者に対して HL を投与してパイロットスタディを行ったところ、約 1 年間の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認められた。そこで本研究においては、抗がん剤を全く含まない HL を用いて、がんの中でもとりわけ悪性で転移能の高い大腸がん、肺がん、リンパ腫、骨肉腫の転移に対する効果的な化学療法を目指す。 (1) 素材として無毒性のリン脂質と PEG 系直鎖型界面活性剤を構成成分とする HL を用い、(2) *in vitro* におけるヒト大腸がん、リンパ腫および骨肉腫に対する制がん効果、転移・浸潤抑制効果および抗転移メカニズムを検討する。(3) *in vivo* において、ヒト大腸がん、肺がん、リンパ腫および骨肉腫を移植したがん転移モデルに対する治療実験を行う。同時に腫瘍性新生血管抑制効果を検討する。さらに臨床応用を目指し、正常動物に対する安全性試験、体内動態試験を実施する。

以上のように、細胞レベルおよび動物実験レベルでの HL の前臨床試験結果を蓄積し、がん治療が困難な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する。

３．研究の方法

抗がん剤を全く含まない複合脂質膜（ハイブリッドリポソーム：HL）のみによる制がん効果により、低毒性でしかも優れた抗転移効果をもつ化学療法剤を開発することを目的として研究を進める。

平成２９年度は、（1）HL の調製および *in vitro* での細胞増殖抑制効果、（2）HL のアポトーシス誘導解析、（3）HL の *in vitro* での転移・浸潤抑制効果、（4）がん転移モデルマウスに対する *in vivo* での転移・浸潤抑制効果、（5）正常動物を用いた体内動態試験を実施する。

平成３０年度以降は、平成２９年度に計画した研究を継続するとともに、新たに以下の研究計画を開始する。（1）HL の *in vitro* での転移・浸潤抑制メカニズム解析、（2）*in vivo* での固形腫瘍のアポトーシス誘導観察、(3) *in vivo* での固形腫瘍の免疫染色による抗転移メカニズム解析、(4) 正常動物に対する安全性試験、（5）担がんマウスを用いた体内動態試験を実施する。

４．研究成果

(1) トレハロースリポソーム(DMTreC14)はヒト非小細胞肺癌（A549）細胞に対してアポトーシス誘導により増殖を抑制した。A549 細胞膜への DMTreC14 の蓄積が観察された。DMTreC14 で処理した A549 細胞において、細胞膜の流動性の増大が観察された。DMTreC14 は、A549 細胞のカスペースを活性化し、ミトコンドリアを経由して、アポトーシスを誘導した。A549 細胞に対して糸状仮足形成の抑制による DMTreC14 の遊走抑制効果が観察された。A549 細胞に対する

DMTreC14 の MMP-14 の減少による抗浸潤効果が得られた。(*J. Carcinog. Mutagene.*, 8, 283 (2017))

(2) トレハロースリポソーム(DMTreC14)の肺がん（A549）細胞皮下及び同所移植モデルマウスに対する治療効果の検討を行った。DMTreC14 は、A549 細胞の皮下移植モデルマウスの腫瘍を顕著に縮小した。腫瘍切片の TUNEL 染色において DMTreC14 によるアポトーシス誘導が確認された。DMTreC14 を投与した A549 細胞の肺同所移植モデルマウスの肺重量は正常マウスと同様まで減少した。HE 染色した肺組織切片においても DMTreC14 による腫瘍面積の顕著な縮小が観察され、高い治療効果が明らかとなった。これらの結果は、DMTreC14 の肺がんに対する新しい化学療法治療薬としての可能性を示している。(*Anticancer Res.*, 37, 6133 (2017))

(3) 負に荷電したホスファチジルセリン（PS）およびシアル酸含有スフィンゴ糖脂質（GM1）は、正常な膵臓細胞とは対照的に膵臓癌細胞（BxPC-3）の細胞膜に過剰に発現していることが観察された。カチオン性リポソーム（CL）は、負に帯電した BxPC-3 細胞の細胞膜に選択的に蓄積し BxPC-3 細胞の増殖を阻害するが、正常な膵臓細胞の生存率には影響を及ぼさないことが明らかとなった。CL はカスペース-3、-8 および-9 を活性化し、ミトコンドリアに作用することにより BxPC-3 細胞におけるアポトーシスを誘導した。CL は、BxPC-3 細胞の異種移植モデルマウスの腫瘍増大を抑制した。膵臓がんに対する *in vivo* での CL の治療効果が初めて明らかになった。(*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 28, 1161 (2018))

(4) ハイブリッドリポソーム（HL）をセラノスティクス薬剤として使用するために、大腸がん（HCT116）細胞を用いた同所移植モデルマウスに対する HL の治療効果およびがんを検出（診断）する能力の解明を検討した。*in vitro* において、HCT116 細胞の増殖をアポトーシス誘導により抑制した。*in vivo* において HL の静脈内投与により大腸がん同所移植マウスモデルにおける相対的盲腸（腫瘍）重量の顕著な減少が得られた。HE 染色を用いた盲腸組織切片における組織学的分析によって腫瘍サイズの減少が確認された。TUNEL 染色により、大腸がん同所移植マウスモデルにおける HCT116 細胞のアポトーシスの誘導が観察された。HL による大腸がんの検出（診断）に関して、蛍光プローブ（Indocyanine green; ICG）封入 HL の静脈内投与後の大腸がんモデルマウスの腫瘍への蓄積が観察された。(*Drug Deliv.*, 25, 1192 (2018))

(5) 女性の罹患率上位のがんである乳がんに対するトレハロースリポソーム(DMTre)の増殖抑制効果を検討した。ヒト乳がん（MCF-7）細胞に対する DMTreC14 の増殖抑制効果が得られた。DMTreC14 は MCF-7 細胞の増殖をアポトーシス誘導により抑制した。DMTreC14 による MCF-7 細胞におけるアポトーシス誘導は、チトクロームｃの放出によるミトコンドリア膜電位の減少およびカスペース-6 および-9 の活性化に起因していた。MCF-7 細胞の細胞膜への DMTreC14 の蓄積が観察され、細胞膜蓄積による細胞膜の流動性の増大が認められた。さらに、c-Jun N-terminal kinase/stress- activated protein kinase (JNK/SAPK)の活性化が DMTreC14 処理により観察された。(J. Nanomedicine Biotherapeutic Discov., 8, 1000157 (2018))

(6) 乳がん（MDA-MB-453）細胞の同所性移植モデルマウスに対するハイブリッドリポソーム（HL）の治療効果およびがん検出（診断）作用を検討した。乳がんに対する HL の治療効果に関して、HL は MDA-MB-453 細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導した。HL の静脈内投与により、乳がん同所移植モデルマウスにおける相対腫瘍重量の顕著な減少が得られた。TUNEL 法により、腫瘍縮小効果がアポトーシス誘導によるものであることを明らかにした。乳がんの検出（診断）に関しては、蛍光プローブ（ICG）を封入した HL（HL / ICG）の MDA-MB-453 細胞に対する顕著な蓄積が観察された。一方、正常乳腺細胞に対しては HL / ICG の蓄積は認められなかった。乳がん同所移植モデルマウスの腫瘍への HL / ICG の著しい蓄積が観察された。乳がんの同所移植モデルマウスにおいて、HL および HL / ICG は治療効果およびがんの検出（診断）能力を示したため、セラノスティクス薬剤としての有用性が示唆された。(*Anticancer Res.*, 38, 5645 (2018))

(7) カチオン性リポソーム（CL）のヒト膵臓がん（BxPC-3）細胞に対する抗転移効果を検討した。スクラッチアッセイにより、BxPC-3 細胞の遊走に対する CL の阻害効果が観察された。CL は、BxPC-3 細胞の仮足形成を抑制した。マトリゲル浸潤アッセイにより、BxPC-3 細胞の浸潤に対する CL の抑制効果が観察された。ELISA 法により、BxPC-3 細胞に対する CL の浸潤抑制効果は、MMP2、MMP9、および MMP14 の発現阻害によることが明らかになった。さらに、ヒト膵臓がんの腹膜播種転移異種移植マウスモデルに対する CL の治療効果と抗転移活性を初めて明らかにした。*in vitro* および *in vivo* での膵臓がん転移に対する CL の抗転移効果が示された。(*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 511, 504 (2019))

(8) セラノスティクスとは、診断と治療を同時に行う手法のことで、治療時間の短縮や患者の負担軽減といった利点がある。本研究では HL を用いた乳癌に対するセラノスティクスについて

検討した。がん治療において、HL の乳癌（MDA-MB-453） 細胞の増殖に対してアポトーシスを誘導し、増殖抑制効果を示すことが明らかとなった。乳癌同所移植モデルマウスに対する HL の治療実験では、Control 群と比較して、HL 投与群では顕著な腫瘍縮小効果が明らかとなった。TUNEL 法による腫瘍組織切片観察からアポトーシス誘導が確認された。がんの検出に関して、生体透過性に優れた近赤外の蛍光試薬インドシアニングリーン（ICG）含有 HL（HL/ICG）は、乳がん細胞に対して著しく蓄積し ICG の強い蛍光が観察された。一方、HL/ICG は正常乳腺細胞には蓄積しなかった。乳癌同所移植モデルマウスに対する HL/ICG の静脈投与により乳癌腫瘍における ICG の蛍光が外部から非侵襲的に観察（癌検出）された。セラノスティクス薬剤としての有用性が示唆された。(*Medical Science Digest*, 45, 516 (2019))

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計16件（うち査読付論文　16件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　14件）

1．著者名 Keiji Kuwabara, Hideaki Ichihara, Yoko Matsumoto	4．巻 11
2．論文標題 Inhibitory Effect of Hybrid Liposomes on the Growth of NP2 Glioma Cell	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis	6．最初と最後の頁 1000344-1-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.35248/ 2157-2518.20.11.344	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 －

1．著者名 Ichihara Hideaki、Motomura Muneaki、Matsumoto Yoko	4．巻 511
2．論文標題 Therapeutic effects and anti-metastasis effects of cationic liposomes against pancreatic cancer metastasis in?vitro and in?vivo	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6．最初と最後の頁 504-509
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2019.02.116	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 －

1．著者名 松本 陽子	4．巻 45
2．論文標題 トレハロースナノ粒子のアポトーシス誘導による癌抑制	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Medical Science Digest	6．最初と最後の頁 512-513
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 市原 英明, 松本 陽子	4．巻 45
2．論文標題 ハイブリッドリポソームを用いた乳癌に対するセラノスティクス(治療と検出)	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Medical Science Digest	6．最初と最後の頁 516-517
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Ichihara Hideaki、Motomura Muneaki、Matsumoto Yoko	4．巻 511
2．論文標題 Therapeutic effects and anti-metastasis effects of cationic liposomes against pancreatic cancer metastasis in?vitro and in?vivo	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6．最初と最後の頁 504-509
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2019.02.116	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 －

1．著者名 Inamura Kosuke、Komizu Yuji、Yamakuchi Mami、Ishida Seiichi、Matsumoto Yoko、Matsushita Taku	4．巻 509
2．論文標題 Inhibitory effect of hybrid liposomes on the growth of liver cancer stem cells	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6．最初と最後の頁 268-274
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2018.12.118	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 －

1．著者名 Muneaki Motomura, Hideaki Ichihara, Yoko Matsumoto	4．巻 28
2．論文標題 Nano-chemotherapy Using Cationic Liposome That Strategically Targets the Cell Membrane Potential of Pancreatic Cancer Cells with Negative Charge	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6．最初と最後の頁 1161-1165
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bmcl.2018.03.013	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 －

1．著者名 Kosuke Inamura, Kazumi Emoto, Hideaki Ichihara, Kohei Sasaki, Takuya Iwasa, Rie Kojima, Masaaki Kawabe, Yuji Komizu, Yoko Matsumoto, Taku Matsushita	4．巻 9
2．論文標題 Evaluation of an In vitro Approach to the Prediction of In vivo Effects on Multidrug Resistance in Human Hepatoma Cells	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis	6．最初と最後の頁 1000318-1-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4172/2157-2518.1000318	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 －

1．著者名 Masaki Okumura, Hideaki Ichihara, Yoko Matsumoto	4．巻 25
2．論文標題 Hybrid Liposomes Showing Enhanced Accumulation in Tumors as Theranostic Agents in the Orthotopic Graft Model Mouse of Colorectal Cancer	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Drug Delivery	6．最初と最後の頁 1192-1199
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/10717544.2018.1475517	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 －

1．著者名 Hideaki Ichihara, Masaki Okumura, Kenta Tsujimura, Yoko Matsumoto	4．巻 38
2．論文標題 Theranostics with Hybrid Liposomes in an Orthotopic Graft Model Mice of Breast Cancer	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Anticancer Research	6．最初と最後の頁 5645-5654
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticanres.12900	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 －

1．著者名 Kuwabara Keiji、Ichihara Hideaki、Matsumoto Yoko	4．巻 8
2．論文標題 Inhibitory Effects of Trehalose Liposomes against Breast Cancer Cells Leading to Apoptosis in vitro	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Journal of Nanomedicine & Biotherapeutic Discovery	6．最初と最後の頁 1000157-1-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4172/2155-983X.1000157	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 －

1．著者名 Motomura Muneaki、Ichihara Hideaki、Matsumoto Yoko	4．巻 28
2．論文標題 Nano-chemotherapy using cationic liposome that strategically targets the cell membrane potential of pancreatic cancer cells with negative charge	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6．最初と最後の頁 1161-1165
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bmcl.2018.03.013	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 －

1．著者名 Keiji Kuwabara, Hideaki Ichihara, Yoko Matsumoto	4．巻 8
2．論文標題 Inhibitory Effects and Anti-invasive Activities of Trehalose Liposomes on the Proliferation of Lung Carcinoma Cells	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Journal ofJournal of J Carcinogenesis & Mutagenesis	6．最初と最後の頁 1000283-1-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4172/2157-2518.1000283	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 －

1．著者名 Hideaki Ichihara, Masaki Okumura, Yoko Matsumoto	4．巻 4
2．論文標題 Inhibitory Effects of Hybrid Liposomes on the Overgrowth of Human Synovial Sarcoma Cells by Induction of Apoptosis	5．発行年 2017年
3．雑誌名 SOJ Pharmacy & Pharmaceutical Sciences	6．最初と最後の頁 1-3
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15226/2374-6866/4/1/00154	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 －

1．著者名 Hideaki Ichihara, Muneaki Motomura, Yoko Matsumoto	4．巻 7
2．論文標題 Apoptotic and Anti-invasive Effects of Hybrid Liposomes without Drugs against Human Breast Cancer Cells in Vitro	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Journal of Nanomedicine and Biotherapeutic Discovery	6．最初と最後の頁 1000148-1-4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4172/2155-983X.1000148	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 －

1．著者名 Hideaki Ichihara, Keiji Kuwabara, Yoko Matsumoto	4．巻 37
2．論文標題 Trehalose Liposomes Suppress the Growth of Tumors on Human Lung Carcinoma-bearing Mice by Induction of Apoptosis in Vivo	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Anticancer Research	6．最初と最後の頁 6133-6139
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticanres.12062	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 －

〔学会発表〕　計61件（うち招待講演　6件／うち国際学会　12件）

1．発表者名 陳野　莉子，稲村 恒亮，古水 雄志，松本 陽子．松下 琢
2．発表標題 新規ナノ粒子を用いた腫瘍原性細胞の排除機構に関する研究
3．学会等名 第19回日本再生医療学会総会
4．発表年 2020年

1．発表者名 園田真由莉，桑原啓司，市原英明，松本陽子
2．発表標題 トレハロースリポソームの乳がんに対するアポトーシス誘導による治療効果
3．学会等名 化学工学会 第85回年会
4．発表年 2020年

1．発表者名 髙木　博充，元村　宗誠，市原英明，松本陽子
2．発表標題 胆管がんに対するカチオンリポソームの治療効果
3．学会等名 化学工学会 第85回年会
4．発表年 2020年

1．発表者名 Keiji Kuwabara, Hideaki Ichihara, Yoko Matsumoto
2．発表標題 Therapeutic effects and antitumor mechanism of trehalose liposomes against breast adenocarcinoma
3．学会等名 The 78th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4．発表年 2019年

１．発表者名
Hideaki Ichihara, Masaki Okumura, Yoko Matsumoto

２．発表標題
Therapeutic and detective effects toward breast cancer using hybrid liposomes

３．学会等名
The 78th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association

４．発表年
2019年

１．発表者名
Hideaki Ichihara, Masaki Okumura, Yoko Matsumoto

２．発表標題
Theranostics with hybrid liposomes in orthotopic graft model mice of breast cancer

３．学会等名
18th Asian Pacific Confederation of Chemical Engineering congress 2019 (APCChE 2019) (Sapporo, Japan)（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
Keiji Kuwabara, Hideaki Ichihara, Yoko Matsumoto

２．発表標題
Therapeutic effects and antitumor mechanism of trehalose liposomes against breast adenocarcinoma

３．学会等名
18th Asian Pacific Confederation of Chemical Engineering congress 2019 (APCChE 2019) (Sapporo, Japan)（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
園田真由莉，桑原啓司，角 祐里奈，市原英明，松本陽子

２．発表標題
トレハロースリポソームのNFκB阻害による乳がん抑制

３．学会等名
第23回日本がん分子標的治療学会学術集会

４．発表年
2019年

１．発表者名
奥村真樹，辻村健太，市原英明，松本陽子

２．発表標題
ハイブリッドリポソームを用いた乳がん同所移植モデルマウスに対するセラノスティクス

３．学会等名
第23回日本がん分子標的治療学会学術集会

４．発表年
2019年

１．発表者名
髙木　博充，元村　宗誠，栗山公佑，市原英明，松本陽子

２．発表標題
カチオンリポソームの膵臓がんに対するin vitroおよびin vivoでの転移浸潤抑制効果

３．学会等名
第23回日本がん分子標的治療学会学術集会

４．発表年
2019年

１．発表者名
Yoko Matsumoto

２．発表標題
Therapeutic effects of trehalose liposomes against carcinoma along with apoptosis

３．学会等名
3rd World Congress on Cancer (Prague, Czech Republic)（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
Mayuri Sonoda, Keiji Kuwabara, Hideaki Ichihara, Yoko Matsumoto

２．発表標題
Therapeutic effects and antitumor mechanism of trehalose liposomes against breast adenocarcinoma along with apoptosis

３．学会等名
The 14th Asian Congress on Biotechnology (ACB2019) (Taipei, Taiwan)（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
Hiromitsu Takaki, Muneaki Motomura, Hideaki Ichihara, Yoko Matsumoto

２．発表標題
Inhibitory effects of cationic liposome on the growth and metastasis of cholangiocarcinoma cells along with apoptosis

３．学会等名
The 14th Asian Congress on Biotechnology (ACB2019) (Taipei, Taiwan)（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
園田真由莉，桑原啓司，市原英明，松本陽子

２．発表標題
トレハロースリポソームの乳がんに対する治療効果

３．学会等名
第56回化学関連支部合同九州大会

４．発表年
2019年

１．発表者名
髙木　博充，元村宗誠，市原英明，松本陽子

２．発表標題
カチオンリポソームの膵臓がん細胞に対する転移抑制効果

３．学会等名
第56回化学関連支部合同九州大会

４．発表年
2019年

１．発表者名
角 祐里奈，奥村真樹，辻村健太，市原英明，松本陽子

２．発表標題
光線力学療法を目指した蛍光試薬含有リポソームの乳がんに対するセラノスティクス

３．学会等名
第56回化学関連支部合同九州大会

４．発表年
2019年

１．発表者名
陳野莉子，稲村恒亮，古水雄志，松本陽子，松下琢

２．発表標題
ハイブリッドリポソームを用いた腫瘍原性幹細胞の選択的排除に関する研究

３．学会等名
第18回日本再生医療学会総会

４．発表年
2019年

１．発表者名
我那覇一冴，稲村恒亮，古水雄志，石田誠一，松本陽子，松下琢

２．発表標題
肝臓がん幹細胞を標的とした新規ナノ粒子の有効性に関する検討

３．学会等名
第18回日本再生医療学会総会

４．発表年
2019年

１．発表者名
Yoko Matsumoto

２．発表標題
Therapeutic Effects of Trehalose Liposomes against Carcinoma along with Apoptosis

３．学会等名
7th World Congress on Medicinal Chemistry and Drug Design (Frankfurt, Germany)（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2018年

１．発表者名
桑原啓司，市原英明，松本陽子

２．発表標題
トレハロースリポソームの乳がんに対する治療効果

３．学会等名
第22回日本がん分子標的治療学会学術集会

４．発表年
2018年

１．発表者名 奥村真樹，辻村健太，市原英明，松本陽子
２．発表標題 ハイブリッドリポソームの大腸がん細胞への特異的蓄積による抗腫瘍効果
３．学会等名 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会
４．発表年 2018年

１．発表者名 元村宗誠，栗山公佑，市原英明，松本陽子
２．発表標題 カチオンリポソームの膵臓がんに対する in vitro および in vivo での治療効果
３．学会等名 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会
４．発表年 2018年

１．発表者名 園田真由莉，永光理紗，波多江悠，桑原啓司，市原英明，松本陽子
２．発表標題 トレハロースリポソームの乳がんに対する治療効果
３．学会等名 第55回化学関連支部合同九州大会
４．発表年 2018年

１．発表者名 元村宗誠，栗山公佑，市原英明，松本陽子
２．発表標題 負電荷の豊富な膵臓がん細胞膜を標的とするカチオンリポソームによるがん治療
３．学会等名 第55回化学関連支部合同九州大会
４．発表年 2018年

１．発表者名
奥村真樹，辻村健太，市原英明，松本陽子

２．発表標題
光線力学療法を目指した蛍光試薬含有リポソームの乳がんに対するセラノスティクス

３．学会等名
第55回化学関連支部合同九州大会

４．発表年
2018年

１．発表者名
我那覇一冴，稲村恒亮，坂田望，古水雄志，石田誠一，松本陽子，松下琢

２．発表標題
ハイブリッドポソームを用いた肝がん幹細胞の増殖抑制効果に関する研究

３．学会等名
第55回化学関連支部合同九州大会

４．発表年
2018年

１．発表者名
稲村恒亮，古水雄志，松本陽子，松下琢

２．発表標題
ハイブリッドリポソームを用いた腫瘍原性幹細胞の選択的排除に関する研究

３．学会等名
第55回化学関連支部合同九州大会

４．発表年
2018年

１．発表者名
Keiji Kuwabara, Hideaki Ichihara, Yoko Matsumoto

２．発表標題
Inhibitory Effect of Trehalose Liposomes on the Growth of Cancer Cells along with Apoptosis in vitro and in vivo

３．学会等名
The International Research Symposium on Engineering and Technology (IRSET2018) (Singapore, Singapore)（国際学会）

４．発表年
2018年

１．発表者名
Masaki Okumura, Hideaki Ichihara, Yoko Matsumoto

２．発表標題
Hybrid Liposomes as Theranostic Agents Showing Enhanced Accumulation in Tumors in the Orthotopic Graft Model Mouse of Colorectal Cancer

３．学会等名
The International Research Symposium on Engineering and Technology (IRSET2018) (Singapore, Singapore)（国際学会）

４．発表年
2018年

１．発表者名
Muneaki Motomura, Hideaki Ichihara, Yoko Matsumoto

２．発表標題
Therapeutic Effects of Cationic Liposomes against Pancreatic Cancer in vitro and in vivo

３．学会等名
The International Research Symposium on Engineering and Technology (IRSET2018) (Singapore, Singapore)

４．発表年
2018年

１．発表者名
辻村健太，奥村真樹，市原英明，松本陽子

２．発表標題
乳がんの光線力学的療法を目指した蛍光試薬含有リポソームのセラノスティクス

３．学会等名
化学工学会 第50回秋季大会

４．発表年
2018年

１．発表者名
園田真由莉，桑原啓司，市原英明，松本陽子

２．発表標題
トレハロースリポソームの乳がん細胞に対するアポトーシス誘導による増殖抑制

３．学会等名
化学工学会 第50回秋季大会

４．発表年
2018年

１．発表者名
Yuji Komizu, Kosuke Inamura, Seiichi. Ishida, Yoko Matsumoto, Taku Matsushita

２．発表標題
Hybrid Nanoparticles Inhibited the Growth of Liver Cancer Stem Cells

３．学会等名
5th Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (ERMIS) World Congress 2018（国際学会）

４．発表年
2018年

１．発表者名
Keiji Kuwabara, Hideaki Ichihara, Yoko Matsumoto

２．発表標題
Therapeutic Effects and Antitumor Mechanism of Trehalose Liposomes against Breast Adenocarcinoma

３．学会等名
The 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association

４．発表年
2018年

１．発表者名
Masaki Okumura, Hideaki Ichihara, Yoko Matsumoto

２．発表標題
Theranostics with Hybrid Liposomes in the Orthotopic Graft model Mouse of Colorectal Cancer

３．学会等名
The 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association

４．発表年
2018年

１．発表者名
Muneaki Motomura, Hideaki Ichihara, Yoko Matsumoto

２．発表標題
Chemotherapy with Cationic Liposome That Strategically Targets Pancreatic Cancer Cell Membrane with Negative Charge

３．学会等名
The 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association

４．発表年
2018年

１．発表者名
Hideaki Ichihara, Masaki Okumura, Takashi Doi, Tatsuro Inano, Koichi Goto, Yoko Matsumoto

２．発表標題
Therapeutic Effects of Extracts from Nori (Porphyra yezoensis) against Mouse Model of Melanoma along with immunostimulation

３．学会等名
The 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association

４．発表年
2018年

１．発表者名
古水雄志，市原英明，佐々木皓平，松本陽子，松下 琢

２．発表標題
三次元培養担体を用いたin vitroにおける薬剤耐性克服現象の再現とin vivoとの相関性検証

３．学会等名
The 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association

４．発表年
2018年

１．発表者名
我那覇一冴，稲村恒亮，古水雄志，石田誠一，松本陽子，松下琢

２．発表標題
ハイブリッドナノ粒子は肝臓がん幹細胞の増殖を抑制する

３．学会等名
日本動物実験代替法学会第31回大会

４．発表年
2018年

１．発表者名
陳野莉子，稲村恒亮，古水雄志，松本陽子，松下琢

２．発表標題
ハイブリッドリポソームによる腫瘍原性肝幹細胞の選択的排除

３．学会等名
日本動物実験代替法学会第31回大会

４．発表年
2018年

1．発表者名
稲村恒亮，柄本和実，市原英明，佐々木皓平，岩佐卓哉，小島理恵，川部雅章，古水雄志，松本陽子，松下琢

2．発表標題
薬剤耐性克服薬のヒト肝がん細胞に関するin vivo 効果予測のための 三次元培養を用いたin vitro アプローチの評価

3．学会等名
日本動物実験代替法学会第31回大会

4．発表年
2018年

1．発表者名
市原英明，松本陽子

2．発表標題
ヒトがんモデルマウスに対する ハイブリッドリポソームのがん治療

3．学会等名
日本動物実験代替法学会第31回大会（招待講演）

4．発表年
2018年

1．発表者名
Yoko Matsumoto

2．発表標題
Therapeutic Effects of Cationic Liposomes against Colon Carcinoma along with Apoptosis

3．学会等名
36th World Cancer Conference (Zurich, Switzerland)（招待講演）（国際学会）

4．発表年
2018年

1．発表者名
Yoko Matsumoto

2．発表標題
Nano-chemotherapy with Cationic Liposomes against Pancreatic Cancer

3．学会等名
12th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2018)（招待講演）

4．発表年
2018年

1．発表者名 Koichi Goto, Yoko Matsumoto
2．発表標題 MSN Vaccines for Immunotherapy toward Cancer
3．学会等名 12th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2018)（招待講演）（国際学会）
4．発表年 2018年

1．発表者名 Yuji Komizu, Kosuke Inamura, Seiichi Ishida, Yoko Matsumoto, Taku Matsushita
2．発表標題 Hybrid Nanoparticles Accumulate in and Inhibit the Growth of Liver Cancer Stem Cells
3．学会等名 The American Society for Cell Biology (ASCB)/EMBO 2018 Meeting（国際学会）
4．発表年 2018年

1．発表者名 古水雄志，稲村恒亮，柄本 和実，水民 敬浩，市原英明，岩佐卓哉，佐々木皓平，渡邊理恵，川部雅章，松本陽子，松下琢
2．発表標題 三次元培養担体を用いたin vitroにおける薬剤耐性克服現象の再現とin vivoとの相関性検証
3．学会等名 シンポジウム【細胞アッセイ技術の現状と将来】
4．発表年 2018年

1．発表者名 桑原啓司，永光理紗，波多江悠，市原英明，松本陽子
2．発表標題 トレハロースリポソームのアポトーシス誘導による肺がん治療
3．学会等名 化学工学会第83年会
4．発表年 2018年

１．発表者名
辻村健太，奥村真樹，市原英明，松本陽子

２．発表標題
大腸がんの光線力学的療法を目指した蛍光脂質含有リポソームのセラノスティクス

３．学会等名
化学工学会第83年会

４．発表年
2018年

１．発表者名
園田真由莉，辻村健太，奥村真樹，市原英明，松本陽子

２．発表標題
ハイブリッドリポソームの選択的長期蓄積による 乳がん治療効果

３．学会等名
化学工学会第83年会

４．発表年
2018年

１．発表者名
桑原啓司，波多江悠，市原英明，松本陽子

２．発表標題
トレハロースリポソームの肺がん細胞に対するアポトーシス誘導

３．学会等名
第21回日本がん分子標的治療学会学術集会

４．発表年
2017年

１．発表者名
奥村真樹，小嶋千晴，辻村健太，市原英明，松本陽子

２．発表標題
ハイブリッドリポソームのがん細胞への特異的蓄積によるin vivo での大腸がん治療

３．学会等名
第21回日本がん分子標的治療学会学術集会

４．発表年
2017年

１．発表者名
元村　宗誠，栗山公佑，市原英明，松本陽子

２．発表標題
カチオンリポソームによる膵臓がんの転移抑制

３．学会等名
第21回日本がん分子標的治療学会学術集会

４．発表年
2017年

１．発表者名
栗山公佑，元村　宗誠，市原英明，松本陽子

２．発表標題
カチオンリポソームの膵臓がん細胞に対するアポトーシス誘導および転移抑制効果

３．学会等名
第54回化学関連支部合同九州大会

４．発表年
2017年

１．発表者名
小嶋千晴，奥村真樹，市原英明，松本陽子

２．発表標題
大腸がんモデルマウスに対するハイブリッドリポソームの治療効果

３．学会等名
第54回化学関連支部合同九州大会

４．発表年
2017年

１．発表者名
永光理紗，桑原啓司，市原英明，松本陽子

２．発表標題
乳がん細胞に対するトレハロースリポソームのアポトーシスメカニズム

３．学会等名
第54回化学関連支部合同九州大会

４．発表年
2017年

１．発表者名
波多江悠，桑原啓司，市原英明，松本陽子

２．発表標題
トレハロースリポソームの肺がんモデルマウスに対する治療効果

３．学会等名
第54回化学関連支部合同九州大会

４．発表年
2017年

１．発表者名
Keiji Kuwabara, Hideaki Ichihara, Yoko Matsumoto

２．発表標題
Therapeutic effects and antitumor mechanism of trehalose liposomes against lung carcinoma mice model

３．学会等名
The 76th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association

４．発表年
2017年

１．発表者名
Masaki Okumura, Hideaki Ichihara, Yoko Matsumoto

２．発表標題
Antitumor effects of hybrid liposomes against orthotopic graft model mouse of colon carcinoma

３．学会等名
The 76th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association

４．発表年
2017年

１．発表者名
Muneaki Motomura, Hideaki Ichihara, Yoko Matsumoto

２．発表標題
Inhibitory effects of cationic liposomes on the growth and metastasis of pancreatic carcinoma cells

３．学会等名
The 76th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association

４．発表年
2017年

１．発表者名 松下琢，稲村恒亮，柄本 和実，水民 敬浩，古水雄志，市原英明，岩佐卓哉，佐々木皓平，渡邊理恵，川部雅章，松本陽子
２．発表標題 In vivoにおける薬剤耐性克服現象とIn vitroにおける三次元培養担体Cellbedを用いた薬剤耐性克服現象に関する検証
３．学会等名 日本動物実験代替法学会第30回大会
４．発表年 2017年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

崇城大学生物生命学部応用生命科学科医用生体工学講座松本研究室 http://www.life.sojo-u.ac.jp/biomed/matsumoto/

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
研究分担者	松本　陽子 (Matsumoto Yoko) (00133562)	崇城大学・生物生命学部・教授 (37401)	