

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：82731

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K07234

研究課題名(和文)再発する難治がん中存在する治療抵抗性がん幹細胞を標的とする新規ナノミセルの創出

研究課題名(英文)Creation of novel nanomedicine targeting drug-resistant cancer stem cells in recurrent refractory cancer

研究代表者

喜納 宏昭 (Kinoh, Hiroaki)

公益財団法人川崎市産業振興財団(ナノ医療イノベーションセンター)・ナノ医療イノベーションセンター・主幹研究員

研究者番号：70283067

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：私達は、治療法のない悪性中皮腫、膵臓がんなどの難治癌に対する治療を目指している。再発の原因になるがん幹細胞を特定し、癌幹細胞阻害剤(スタウロスポリン(STS))をスクリーニングにより、見出し、その阻害剤をカプセル化することによって、がんの完治を目指したナノ治療薬の開発に成功している。本プロジェクトでは、STSよりも安全性の高い阻害剤をカプセル化することによって、より安全性の高いナノ治療薬の開発に成功した。この新規抗がん剤内包ナノ治療薬は、薬剤耐性を有する膵臓がん(BxPC3F3)モデルに対して高い有効性を示すことを確認し、今後の展開が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新しいナノ治療薬の創生は、治療法のない難治癌に対して治療効果をあげ、副作用を下げることによってより、侵襲性の少ないがんの治療薬を生み出すことができる。また、抗がん剤治療の再発の原因となるがん幹細胞および抗がん剤耐性のがんに対する治療は、重要な課題となっている。本研究では、侵襲性のすくない、がん幹細胞に対するナノ治療薬を創生し、臨床展開することによって、がん患者さんへナノ治療薬を提供できる。

研究成果の概要(英文)：We aim to treat intractable cancers such as malignant mesothelioma and pancreatic cancer for which there is no efficient therapy. By identifying cancer stem cells that cause recurrence and screening for cancer stem cell inhibitor (staurosporine (STS)), we have succeeded in developing a nano-therapeutic drug aiming for complete cure of cancer. In this project, we succeeded in developing a safer nano-therapeutic drug by encapsulating a safer inhibitor than STS. It was confirmed that this novel anti-cancer drug-encapsulating nano-therapeutic drug is highly effective against drug-resistant pancreatic cancer (BxPC3F3) model, and future development is expected.

研究分野：ドラッグデリバリー

キーワード：がん幹細胞 難治癌 ナノ治療薬

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

癌の治療において、最重要課題になっているのは、**再発と、転移の抑制**である。そのため、再発、転移の原因と考えられている亜集団である「**癌幹細胞**」の治療薬と既存の癌治療薬を組み合わせることによって、**癌の完全治癒**を目指す研究が試みられている。**2009**年癌幹細胞仮説が唱えられ、その化学療法抵抗性の癌幹細胞に対する治療薬の探索が精力的になされてきた。しかし、癌幹細胞治療薬も、一般的な癌治療薬と同様に正常幹細胞・正常細胞への副作用が懸念されている。私たちの研究室では、癌細胞への薬剤の標的化、副作用の軽減のため、高分子材料の自己組織化により形成される**高分子ミセル型 DDS** を世界に先駆けて提唱し、世界トップレベルの研究開発を行ってきた。高分子ミセルは、**構成するブロック共重合体の精密設計と分子修飾により、任意の薬剤の搭載と放出制御、30-70nm での精密な粒径制御、標的指向性や環境応答性の賦与**といった目的に応じた最適化と高機能化が可能であることから、リポソーム等の従来の **DDS** 技術とは大きく異なるナノ **DDS** 技術であり、既に **5 種類の抗がん剤内包ミセルが臨床治験** (うち2つが第3相) に進んでいる (図1)。

現在までに、**DDS** 化を前提に新規の癌幹細胞阻害剤の探索を試みてきた。その結果、難治癌の1種である**悪性中皮腫の癌幹細胞**において**アルデヒトデヒドロゲナーゼ(ALDH)**が高いことを見だし、その活性を効率的に抑制する薬剤を既存の抗癌剤よりスクリーニングを行った結果、**スタウロスポリン (STS)** が癌幹細胞に対して、**nM** オーダーで効果があることを見出した (**特許出願 (PCT・JP2015/72797) (2015) and ACSnano:Kinoh et al (2016)**)¹。しかしながら、この薬剤は、水にほとんど溶解されず、毒性が強く抗癌剤としては、開発が中断されている抗癌剤であることから副作用を大きく軽減するミセル化を試みた。ミセル化に際しては、上記の**臨床第1相試験中の pH 応答性エピルピシン(Epi)内包ミセル**(Harada et al 2011)² を用いた。

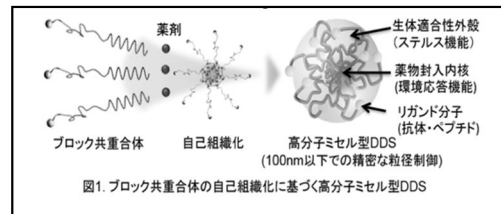


図1. ブロック共重合体の自己組織化に基づく高分子ミセル型DDS

ミセルを用いたのは、**1. エピルピシン内包ミセル**は、**pH 応答性**のポリマーを用いていることによってより、癌でのエピルピシンの放出が促進される高機能ミセルであること。**2. STS と Epi とが、その化学構造から相互作用がある(H-NMRにて確認)ことを見出したこと**から、エピルピシンミセルへの封入が可能であるからである。エピルピシンミセルへの **STS** の封入の結果、**50-60nm** の粒径からなる均一なスタウロスポリン

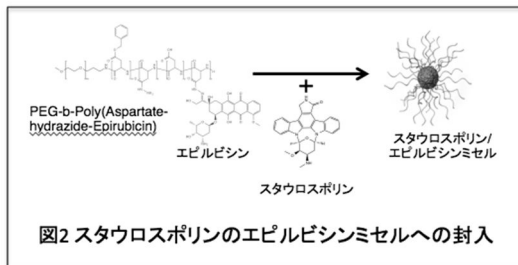


図2 スタウロスポリンのエピルピシンミセルへの封入

(**STS**)内包エピルピシン(**Epi**)ミセルの作成に成功した(**STS/Epi** 内包ミセル)。(図2) **ACSnano:Kinoh et al (2016)**¹。本研究では、**STS/Epi** 内包ミセルの耐性が、**がん、転移がんへの効果を明らかにするとともに、より毒性の低いミセルの作製を試みた。**

2. 研究の目的

前述のように、我々は、**がん幹細胞阻害剤 STS** および**抗がん剤 Epi** の両剤を癌へ同時に送達させることに成功し、**悪性中皮腫、乳がん**に対して高い効果を報告した。(Kinoh et al ACSNano 10(6):5643(2016)、Zhang et al JCR 264:127-135(2017)^{1,3}。本報告では、難治癌であるスニチニブ耐性腎臓がん同所モデルおよび同所移植後、肺に転移するモデルを作成することによって、**STS/Epi/m** の耐性が**がん**に対する抗腫瘍効果、および、**がんの転移**に対する抑制効果を検証する。また、スタウロスポリンよりもより副作用の少ない物質を探索し、より安全な抗癌剤ミセルの作成を試みる。本シーズを実用化するために、作用メカニズムの更なる解明とミセルの改良による血中滞留性の向上を目指す。

3. 研究の方法

本研究では、このシーズを治療薬として実用化するために、**(1)血中滞留性をさらに向上させた改良型ミセルの作成による副作用の軽減 (架橋剤を用いたミセルの安定化) (2) ミセルの詳細な薬効メカニズムと副作用を解明する**。また、それと平行して、ヒトへの**臨床へのアプローチが容易なスタウロスポリンよりも副作用の少ない新規の癌幹細胞治療薬を見いだし、ミセル化することによって、さらに臨床に近い癌幹細胞阻害剤単独の抗がん剤内包ミセルを創出する。**

4. 研究の結果

本プロジェクトの成果として、以下の2つが上げられる。(1) **スニチニブ耐性腎癌(786-0)**に対する**スタウロスポリン内包エピルピシンミセル**による**抗腫瘍効果**および**マウス肺転移腎癌**に対する**転移抑制効果**とそのメカニズムの検証し、論文化した。(J. Control. Release 321 132-144 (2020))⁴ (2) **新規スタウロスポリンホモログの選定と pH 応答性ポリマーを用いたミセル**

ル形成の成功とその効果を検証し、特許として申請した(PCT 出願: PCT/JP2019/006780)。この報告書では、スニチニブ耐性腎癌(786-0)に対するスタウロスポリン内包エピルピシンミセルによる抗腫瘍効果を中心に報告する。腎癌に対する第一選択薬はスニチニブ、ソラチニブであるが、これらの分子標的薬は、1年もしないうちに効果がなくなり、薬剤耐性になってしまうことが問題になっている。まず、我々は、ヒトおよびマウス腎癌の細胞株を用いてスニチニブ耐性株の同定を行った(図3)。図3Aで示すように786-0株が最もスニチニブに対して耐性を持ち、その株は、癌抑制遺伝子であるPTENを欠失していることがわかった(図3B)。PTEN欠失は、薬剤耐性のあるがんにおいて高発現するMDR1およびGlut-1の発現と相関があり、PTEN欠失がんは、その両遺伝子の発現が高くなっている。これは、臨床サンプルにおいても同様で、ヒト臨床切片の染色においてもPTENを欠失している患者さんは、MDR1, Glut1の発現が高くなっている(図3F)。

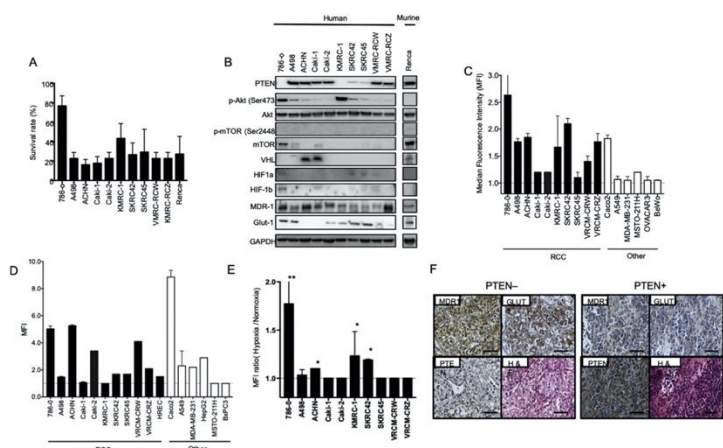


図3. PTEN欠損腎癌細胞株は、高レベルのMDR1およびGLUT1発現を顕現し、スニチニブ耐性。A. 腎がん細胞株に対する10μMスニチニブの細胞毒性(n=4)。786-0細胞はスニチニブ耐性を示した。B. 腎癌細胞株におけるPTEN/Akt、HIF-1、GLUT1、およびMDR1を含むシグナル伝達経路のウェスタンブロット分析。C. フローサイトメトリーによって決定された、RCC細胞および他の癌細胞の膜上でのMDR1の発現(n=4)。D. RCC細胞および他の癌細胞の膜上でのGLUT1の発現、フローサイトメトリーで測定(n=4)。E. 正常酸素条件下で観察されたMDR1レベルと比較した、CoCl2によって誘発された低酸素下のRCC細胞でのMDR1の発現。F. ヒトRCCアレイにおけるPTEN、MDR1、およびGLUT1の免疫組織化学染色。スケールバーは50μmです。P値

はスチューデントのt検定によって決定されました。* p < .05, ** p < .01。

次にPTENの欠失とMDR1、Glut1の発現の相関をin vitroの実験系で確認した。PTEN欠失の786-0株にplasmid PTENを遺伝子導入し、PTENを過剰発現するとAktのリン酸化は減少し、MDR1、Glut1の発現は、減少する(図4A)。PTEN欠失株786-0にPTENを過剰発現させるとSunitinibに感受性になる。(図4B)。また、PTENのシグナル経路であるPI3K/AKT経路をプラスミドPI3KによってPI3Kを過剰発現させるとMDR1、Glut1の発現が上昇した(図4C)。反対にPTEN発現株をゲノム編集によってPTENを欠失させるとMDR1、Glut1の発現が上昇した。

図5では、薬剤のMDR1およびGlut1による細胞外への排除をマーカーによって確認し、スタウロスポリンがMDR1、Glut1を低濃度で阻害することを示した。図6では、耐性変異したキナーゼに対するキナーゼ活性をReaction Biologyによるデータシートを用いてスタウロスポリン、スニチニブ、イマチニブで比較し、検証した。

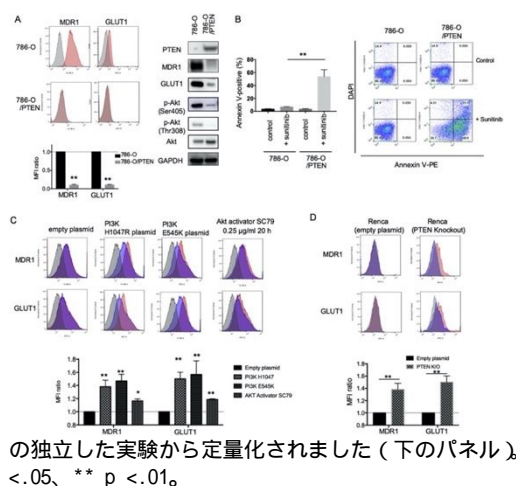


図4. PTENはMDR1とGLUT1の主要なレギュレーターである。

A. 786-0細胞におけるMDR1およびGLUT1発現とAktリン酸化に対するPTENの影響。PTEN陽性および陰性786-0細胞におけるMDR1およびGLUT1のレベルは、フローサイトメトリー(左パネル)とウェスタンブロット分析(右パネル)によって決定されました。B. アネキシンV染色およびフローサイトメトリーによって決定された、PTEN陰性およびPTEN陽性の786-0細胞におけるスニチニブによるアポトーシスの誘導(右パネル)。アポトーシスのレベルは4つの独立した実験から定量化されました(左パネル)。C. フローサイトメトリーにより決定される、持続的に活性化されたPI3KおよびAkt活性化の発現を誘導した後の786-0細胞におけるMDR1およびGLUT1の膜発現(上パネル)。発現レベルは4つの独立した実験から定量化されました(下のパネル)。D. フローサイトメトリーで測定された、Renca細胞およびPTENノックアウトRenca細胞におけるMDR1およびGLUT1の発現(上パネル)。発現レベルは3回の独立した実験から定量化されました(下のパネル)。P値はスチューデントのt検定によって決定されました。* p < .05, ** p < .01。

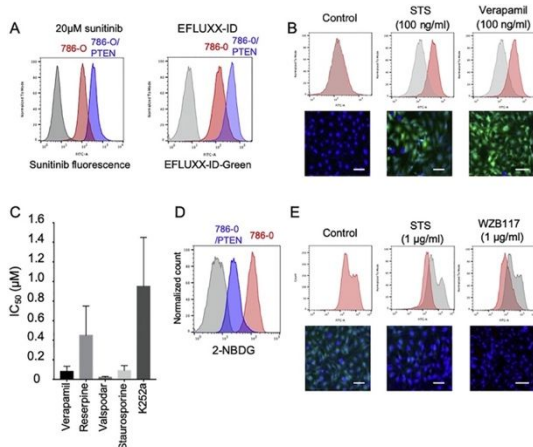
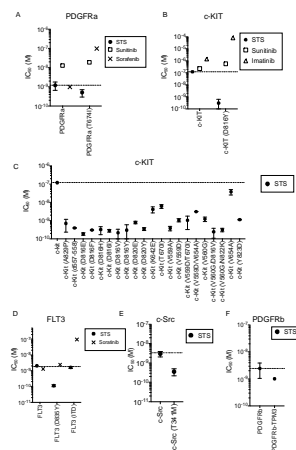


図5.スタウロスポリン (STS) のMDR1 と GLUT1 の発現抑制。 A. PTEN 陰性 (赤) と PTEN 陽性 (青) の 786-0 細胞における、スニチニブ (左パネル) と ABC トランスポーターインジケーター (EFLUXX-ID、右パネル) の細胞内レベル。フローサイトメトリーで測定。 B. フローサイトメトリー (上部パネル) と共焦点レーザー走査顕微鏡 (CLSM; 下部パネル; EFLUXX-ID 緑; 緑;) で測定した、STS およびベラパミルとのインキュベーション後の PTEN 陰性 786-0 細胞における EFLUXX-ID の細胞内レベル (細胞核: 青)。スケールバーは 100 µm です。 C. EFLUXX-ID Green の細胞外排出の 50% 阻害濃度に対する STS およびその他の ABC トランスポーター阻害剤 (n = 3) の影響。 D. PTEN 陰性 (赤) および PTEN 陽性 (青) 786-0 細胞における 2-NBDG の細胞内レベル。 E. フローサイトメトリー (上部パネル) および CLSM (下部パネル; 2-NBDG: 緑; 細胞核: 青) で測定した、STS および WZB117 とのインキュベーション後の 2-NBDG の細胞内レベル。

スタウロスポリンは、前回の論文で、がん幹細胞に対して高い効果があることを検証したが、この報告では、スタウロスポリンは、さらに MDR1, Glut1 の活性阻害および、キナーゼ耐性変異に対しても高い効果があることを示した。図 6 は、Reaction Biology 社のスタウロスポリンのキナーゼ活性を測定し、IC50 を計算した図です。横軸は左端が Wild type のキナーゼで右は変異したキナーゼを示している。この図より、スタウロスポリンは、ほとんどの耐性変異に対して、同等な阻害活性もしくは、数百倍高い阻害活性を示した。この結果は、変異による ATP 結合部位のコンフォメーションの転換に対して変異する前より高い親和性を示すと考えられる。

図 6. スニチニブが標的とするキナーゼの薬剤耐性変異に対するスタウロスポリン (STS) の効果。 A. PDGFRα および PDGFRα T674I (ゲートキーパー変異) の 50% 阻害濃度 (IC50) 値。 B. c-KIT および c-KIT D816Y (ゲートキーパー変異)。 C. 一般的な c-KIT 変異。 D. FLT3, FLT3 D835Y, および FLT3 (ITD)。 E. c-Src および c-Src T341 M。 F. PDGFRβ および PDGFRβ TPM3。 IC50 値は、Reaction Biology Corporation のスプレッドシートを使用して計算されました。



これらの結果を踏まえて、スタウロスポリンをエピルピシンミセルへ同時封入した。スタウロスポリンとエピルピシンは、相互作用があり、スタウロスポリンは、エピルピシンへ同時封入される (図 7)。エピルピシンミセル (Epi/m) は、すでに Phase II 研究に進んでいる。スタウロスポリンを同時封入することによってスタウロスポリン・エピルピシンミセル (STS/Epi/m) は、in vitro において、腎癌株に対して高い抗腫瘍効果を示し、(図 7B) スニチニブ耐性腎癌株 786-0 に対してアポトーシスを誘導する。(図 7C)

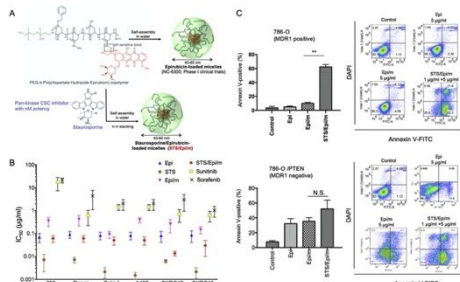


図 7. in vitro における RCC 細胞に対するスタウロスポリン/エピルピシンミセル (STS / Epi / m) の効果。 A. Epi 搭載ミセル (NC6300) からの STS / Epi / m の調製。 STS は、ブロック共重合体との相互作用を介してミセルに封入される。 B. in vitro RCC 細胞株におけるスニチニブ、ソラフェニブ、Epi、STS、Epi / m、および STS / Epi / m の 50% 阻害濃度 (IC50) 値 (n = 3)。 C. PTEN 陽性 (上部パネル) および PTEN 陰性 786-0 細胞 (下部パネル) における Epi、Epi / m、および STS / Epi / m での処理後のアネキシン V レベル。

最後に、STS/Epi/m の in vivo での効果をスニチニブ耐性株であるルシフェラーゼ発現 786-0 株とスニチニブ感受性細胞株であるルシフェラーゼ発現 Renca を用いて検証した (図 8)。それぞれの株は、腎臓へ細胞を同所移植し、同所移植モデルを作成し、IVIS によって腫瘍の大きさを測定した。786-0 担癌マウスへは、HEPES バッファー、5mg/kg スニチニブ、5mg/kg Epi、1mg/kg STS、5mg/kg Epi / m、または STS(1mg) / Epi(5mg) / m の静脈内注射し、がんの大きさを IVIS によって測定した。図 8B の生存曲線で示されているように、Epi、STS、および Epi / m で処理されたマウスの生存期間中央値は、HEPES バッファーを投与されたマウスの生存期間と比較して改善されませんでした。しかし、STS / Epi / m の投与により、マウスの生存率が他の治療と比較して大幅に向上し、すべてのマウスが 150 日以上生存した (生存期間の中央値は約 230 日) (図 8B)。スニチニブ感受性腎癌 (RENCA) 担癌マウスに対しては、スニチニブおよび Epi/m の投与によって、生存の延長がみられ、STS/Epi/m の投与によってさらに生存の延長がみられた。これらの結果は、STS/Epi/m がスニチニブ耐性

腎癌に対して、**in vivo**においても高い抗腫瘍効果があることが検証できた。さらに、ヒト腎癌の臨床において、肺への転移が多くみられる。そこで、**STS/Epi/m** が腎癌の肺転移の抑制機能があるかどうか、検証した。**Renca** 細胞は、腎臓に同所移植すると50日ほどで、肺への転移が確認される。まず、**in vitro**において**Migration assay**によって、その細胞運動が抑制されるかどうか確認した(図8E) **Epi/m** は、まったくその**migration**を抑制しなかったのに対して、**STS**を同時封入した**STS/Epi/m** 添加群は、**Tranawell**による**migration**を抑制した。また、移植後、56日目に μ CTによって肺転移の大きさを比較すると**STS/Epi/m**は、**Epi/m**よりも肺転移を抑制した。

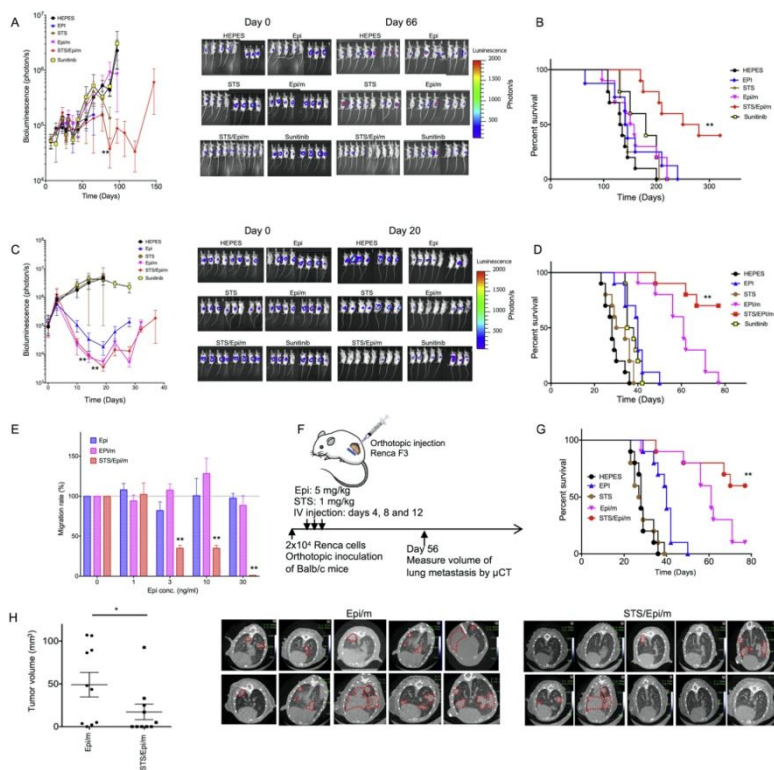


図8.同所性 RCC 腫瘍および肺転移に対するスタウロスポリン/エピルピシン封入ミセル(STS / Epi / m)の効果。A.生物発光イメージングによって決定された、スニチニブ耐性の同所性786-O腫瘍に対する抗腫瘍活性(左パネル)。右のパネルには、0日目と66日目に撮影された代表的な画像が表示されています。B. Aからの生存曲線。C.生物発光イメージングによって決定された、スニチニブ感受性同所性レンカ腫瘍に対する抗腫瘍活性(左パネル)。20日目に撮影された代表的な画像が右側のパネルに表示されています。D. Cからの生存曲線。示された薬剤は、0、4、8日目に注射され、その後は週に1回注射されました。E. Epi、Epi / m、およびSTS / Epi / mによる処理後の Renca-F3 細胞の移動率(n = 3)。F. 転移抑制を評価するための実験設定。G. F. H. μ CTで測定した、治療後56日目での肺転移の体積で示される、治療後の生存曲線。赤いマークは転移を示します。HEPES バッファを陰性対照として使用し、投与した薬物の用量は、5 mg / kg スニチニブ、5 mg / kg Epi、Epi / m (5 mg / kg Epiを含む)、およびSTS / Epi / m (5 mg / kg

含む)でした。/ kg Epi および 1 mg / kg STS、P値はスチューデントのt検定によって決定された。* p < .05、** p < .01。

これらの結果は、スタウロスポリン内包エピルピシンミセルは、スタウロスポリンの効果でMDR-1、Glut-1の活性を抑制することによって、エピルピシンミセルに対する耐性を克服し、さらにスニチニブなどの耐性変異をしたキナーゼに対して、より高い効果を示すことによって、スニチニブ耐性癌に対して高い抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。

参考文献

1. Kinoh, H.; Miura, Y.; Chida, T.; Liu, X.; Mizuno, K.; Fukushima, S.; Morodomi, Y.; Nishiyama, N.; Cabral, H.; Kataoka, K. Nanomedicines Eradicating Cancer Stem-Like Cells in Vivo by Ph-Triggered Intracellular Cooperative Action of Loaded Drugs. *ACS Nano* **2016**, *10*, 5643-5655.
2. Harada, M.; Bobe, I.; Saito, H.; Shibata, N.; Tanaka, R.; Hayashi, T.; Kato, Y. Improved Anti-Tumor Activity of Stabilized Anthracycline Polymeric Micelle Formulation, Nc-6300. *Cancer Sci* **2011**, *102*, 192-199.
3. Zhang, J.; Kinoh, H.; Hespel, L.; Liu, X.; Quader, S.; Martin, J.; Chida, T.; Cabral, H.; Kataoka, K. Effective Treatment of Drug Resistant Recurrent Breast Tumors Harboring Cancer Stem-Like Cells by Staurosporine/Epirubicin Co-Loaded Polymeric Micelles. *J Control Release* **2017**, *264*, 127-135.
4. Kinoh, H.; Shibasaki, H.; Liu, X.; Yamasoba, T.; Cabral, H.; Kataoka, K. Nanomedicines Blocking Adaptive Signals in Cancer Cells Overcome Tumor Tki Resistance. *J Control Release* **2020**, *321*, 132-144.

特許出願

1. 薬物複合体、ミセル、及び医薬組成物 発明者:喜納宏昭、Sabina Quadar、片岡、Horasio Cabral PCT/JP2019/006861
2. ポリマー、ポリマーの製造方法、薬物複合体及びミセル 発明者:喜納宏昭、Sabina Quadar、片岡、Horasio Cabral PCT/JP2019/006774

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 H. Kinoh, H. Shibasaki, X. Liu, T. Yamasoba, H. Cabral, K. Kataoka	4. 巻 321
2. 論文標題 Nanomedicines blocking adaptive signals in cancer cells overcome tumor TKI resistance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 132
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jconrel.2020.02.008	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 J. Zhang, H. Kinoh, L. Hespel, X. Liu, S. Quader, J. Martin, T. Chida, H. Cabral, K. Kataoka,	4. 巻 264
2. 論文標題 Effective treatment of drug resistant recurrent breast tumors harboring cancer stem-like cells by staurosporine/epirubicin co-loaded polymeric micelles	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release, "Vol. 264, pp. 127-1335, 2017	6. 最初と最後の頁 127-135
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jconrel.2017.08.025	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Hiroaki Kinoh
2. 発表標題 Novel pH-sensitive Nanomedicine Conjugating (+)-JQ-1 Homolog Inhibits the Growth of the Head and Neck Cancer which Overexpress c-Myc
3. 学会等名 12th Annual Symposium on Nanotechnology, (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 喜納宏昭
2. 発表標題 薬剤耐性および再発/転移する難治癌に対して著効するナノDDS製剤の開発,
3. 学会等名 第27回日本がん転移学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 喜納宏昭、片岡一則
2. 発表標題 pH応答性ナノミセルは、 PTEN/VHL発現欠失スニチニブ耐性腎癌に対して有効であり、転移に対しても著効を示す
3. 学会等名 第21回日本がん分子標的学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 喜納宏昭、H. Cabral、北村貴美子、片岡一則
2. 発表標題 pH応答性スタウロスポリン内包エピルピシンミセルは、スニチニブ耐性獲得腎癌に対しても高い抗腫瘍効果を示す
3. 学会等名 第33回DDS学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 喜納宏昭、H. Cabral、北村貴美子、片岡一則
2. 発表標題 pH応答性抗癌剤ナノミセルは、 PTEN/VHL発現欠失スニチニブ耐性腎癌に対しても有効である。
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計5件

産業財産権の名称 脳腫瘍治療薬	発明者 喜納宏昭、片岡一則	権利者 公益財団法人 川崎市産業振興 財団
産業財産権の種類、番号 特許、62/799051	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 ポリマー、ポリマーの製造方法、及び薬物複合体	発明者 カダール・サビーナ、 カブラル・オラシオ、 喜納宏昭、片岡一則	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2017/030150	出願年 2017年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 薬物複合体、ミセル、及び医薬組成物	発明者 カダール・サビーナ、 カブラル・オラシオ、 喜納宏昭、片岡一則	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-030200	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ポリマー、ポリマーの製造方法、薬物複合体及びミセル	発明者 カダール・サビーナ, カブラル・オラシオ, 喜納宏昭, 片岡一則	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-030209	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 医薬組成物	発明者 カダール・サビーナ, カブラル・オラシオ, 喜納宏昭, 片岡一則	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-030208	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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	劉 学瑩 (Liu Xueming) (30777470)	公益財団法人川崎市産業振興財団(ナノ医療イノベーションセンター)・ナノ医療イノベーションセンター・研究員 (82731)	