

令和 4 年 5 月 16 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03387

研究課題名(和文) 膵臓選択的送達とナノDDSが拓く新規温熱免疫療法による膵癌治療

研究課題名(英文) Development of a novel hyperthermic immunotherapy by selective delivery of nano-DDS and therapeutic molecules for pancreas cancer treatment

研究代表者

畠山 浩人(Hiroto, Hatakeyama)

千葉大学・大学院薬学研究院・准教授

研究者番号：70504786

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌や腹膜播種は、薬物送達が悪く免疫チェックポイント阻害剤(ICI)の効果は限定的である。臨床の投与経路である静脈内(iv)投与と異なる腹腔内(ip)投与でICIや脂質ナノ粒子(LNP)の腹膜播種への移行量が約10倍向上した。ip投与されたICIやLNPは直接膵癌や腹膜播種へ浸透し、iv投与より治療効果に優れていることを明らかとした。以上より、LNPを用いた温熱耐性阻害とICIのip投与による腹膜播種選択的送達による温熱免疫療法の基盤を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫チェックポイント阻害剤(ICI)は臨床で静脈内(iv)投与されるが、腹腔内腫瘍への送達効率は悪く十分な治療効果は得られていない。本研究を通じて、腹腔内(ip)投与はICIの腹腔内腫瘍への送達のメカニズムを評価し、腹膜播種治療に有用な投与経路であることを明らかとした。本知見は100ナノメートルの脂質ナノ粒子(LNP)にも適応され、LNPを用いた核酸医薬による腹膜播種治療の可能性を拓くものである。本研究で得られた知見は、今後膵癌をはじめ腹膜播種を伴う予後が極めて悪い難治性疾患治療におけるip投与経路の臨床研究への基盤となる。

研究成果の概要(英文)：Therapeutic outcomes of immune checkpoint inhibitors (ICIs) for pancreatic cancer and peritoneal dissemination are not efficient due to poor drug delivery. We found that intraperitoneal (ip) administration of ICIs and lipid nanoparticles (LNPs), which is different from clinically utilized intravenous (iv) injection, increased the delivered amount of ICIs and LNPs by 10-fold compared to iv injection. ip injected ICIs and LNPs directly penetrated to ip tumors, which resulted in superior therapeutic efficacy to iv injection. These findings provide the basis for the development of a novel thermo-immunotherapy for pancreatic cancer and peritoneal dissemination by ICIs and hyperthermia with inhibition of a thermoresistant mechanism by delivering nucleic acids molecules with LNPs using ip route.

研究分野：薬物送達学

キーワード：腹腔内投与 免疫チェックポイント阻害剤 腹膜播種 脂質ナノ粒子 温熱療法

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

膵がんなど腹腔内臓器を原発とするがんの進行に伴い、腹腔内の他臓器への転移や腹膜へ転移する腹膜播種に対する治療は主に全身化学療法であるが予後が悪く生存率は極めて低い。一因として腹腔内腫瘍への薬物送達効率の悪さが挙げられている。この問題を克服するため、腹腔内へ直接抗がん剤を投与する腹腔内化学療法の臨床研究が進められている。腹腔内化学療法は高濃度の抗がん剤が腹腔内腫瘍に直接暴露することができ、腫瘍組織の抗がん剤濃度が高く維持されることで薬効の増強や、全身暴露が回避されることによる副作用の低減が期待されている。進行性卵巣癌患者を対象とし化学療法を静脈内(i.v.)もしくは腹腔内(i.p.)投与した臨床試験 GOG172 では i.p.投与群で生存期間の延長が示された(Armstrong DK. *N. Engl. J. Med.* 5;354(1):34-43, 2006)。一方で、生存期間の延長が認められない臨床試験の報告も存在し、現在に至るまで腹腔内化学療法が転移した腹腔内腫瘍の治療に有用か結論は出ていない。

腹膜播種モデルにおける検討で、抗がん剤を i.v./i.p.投与した直後の腹腔内濃度には約 100 倍の差があり、腹腔内濃度が高く維持できているが、24 時間後には i.v./i.p.投与で同等にまで腹腔内濃度が低下していた(Los G. *Cancer Res.* 15;49(12):3380-4, 1989)。これは i.p.投与された抗がん剤は腹膜毛細血管より速やかに吸収されていると考えられる。また、腹膜播種における抗がん剤濃度は i.v./i.p.投与で同等で腹膜播種への移行量の増加は観察されなかった。以上のことから、腹腔内化学療法が治療効果を促進しない理由として、i.p.投与後に腫瘍組織で抗がん剤濃度を期待しているほど高く維持できないことが一因と考えられる。

近年、抗腫瘍免疫を活性化するがん免疫療法が、外科、放射線、化学療法に次ぐ第 4 の治療法としてがん治療で適応拡大が進んでいる。免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) は、細胞障害性リンパ球 (CTL) 上に発現する免疫チェックポイント分子 programmed cell death 1 (PD-1) やがん細胞上に発現する PD-1 のリガンド PD-L1 に対する抗体医薬である。PD-1/PD-L1 経路を阻害することで活性が抑制している CTL を再び活性化させ、抗腫瘍免疫を介したがん治療を実現している。従来の治療では根治が困難な進行がんにも効果が得られるが、奏効率は 20%と低く、奏効率の改善は課題である。

### 2. 研究の目的

免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) は抗体医薬であり低分子抗がん剤と比較して分子量が大きいいため、i.p.投与後に腹膜毛細血管からの吸収が回避され腹腔内濃度が高く維持され、その結果として腫瘍組織中への高い移行量が達成され奏効率を向上できるのではないかと予想した。そこで本研究では膵癌モデルマウスや腹膜播種モデルマウスを用い、免疫チェックポイント阻害剤を i.v./i.p.投与し、腹膜播種への移行や移行メカニズム、治療効果について評価し、腹膜播種治療における i.p.投与の有用性を検証した。またこれらの知見について直径 100 ナノメートルの脂質ナノ粒子 (LNP) においても同様に、i.p.投与で腹膜播種への LNP や核酸医薬分子の移行量や核酸医薬の活性が i.v.投与と比較して向上するか検討した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 免疫チェックポイント阻害剤への放射性同位体標識と腹腔内腫瘍担癌モデルマウスにおける体内動態評価

ICI である抗 PD-L1 抗体 (10F.9G2, rat IgG2b) にキレート剤 p-SCN-CHX-A<sup>β</sup>-DTPA を結合し、放射性インジウム (<sup>111</sup>In) を配位させた。C57BL/6 マウスへマウス大腸がん MC38 を i.p.投与して腹膜播種モデルを作製した。膵癌同所移植モデルは、麻酔下で C57BL/6 を開腹し膵臓へ KPC 膵癌細胞を移植した。<sup>111</sup>In 標識抗 PD-L1 抗体 (2 μg/mouse) を腹膜播種モデルへ i.p.もしくは i.v.投与し各タイムコースに麻酔下で腹膜播種組織や血液を回収し重量を測定後、各臓器中の <sup>111</sup>In 活性を γ カウンタ (Wizard 3) で測定した。また <sup>111</sup>In 標識抗 PD-L1 抗体 (20 μg/mouse) を i.p.もしくは i.v.投与し各タイムコースに麻酔下で Single Photon Emission Computed Tomography / Computed Tomography (SPECT/CT) 装置 (MILabs) を用いて SPECT/CT イメージを撮像し、<sup>111</sup>In 活性について PMOD ソフトで定量化した。

#### (2) 脂質ナノ粒子の腹腔内腫瘍担癌モデルマウスにおける体内動態評価と活性評価

脂質ナノ粒子は環境応答性脂質様材料 ssPalm とコレステロール、PEG 脂質、また蛍光脂質 DiR をアルコールに希釈、ルシフェラーゼをコードする mRNA を酸性緩衝液に希釈し、マイクロ流体デバイスを用いたアルコール希釈法で調製した。(1)と同様に大腸癌腹膜播種モデルに対して、LNP を i.p./i.v.投与 (20 μg mRNA/mouse) し 24 時間後に腹膜播種の蛍光を in vivo イメージングシステム (IVIS) で評価した。i.p./i.v.投与 (1 μg mRNA/mouse) し 6 時間後にルシフェリンを投与後、腹膜播種を回収しルシフェラーゼ活性を IVIS で評価した。

#### (3) 免疫チェックポイント阻害剤の腫瘍組織内分布評価

抗 PD-L1 抗体 (20 μg/mouse) を MC38 腹膜播種モデルマウスへを i.p.もしくは i.v.投与し、各タイムコースに腹膜播種組織を回収し、凍結切片 (10 μm) を作製した。anti-CD31 抗体

(ab119341) を 4 で一晩、2 次抗体 (Alexa488 標識 anti-rat IgG 抗体, A21208; Alexa568 標識 anti-hamster IgG 抗体, A21112) を 25 で 1 時間インキュベーションし、DAPI で核染色後、蛍光顕微鏡 (BZ-X710) で観察した。また Image J を用いて蛍光強度を定量した。MC38 腹膜播種モデルマウスより腹膜播種腫瘍を摘出し、抗 PD-L1 抗体 (10F.9G2, 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) に浸し、室温で各タイムコースまでインキュベーション後、上記と同様に免疫組織染色を行った。

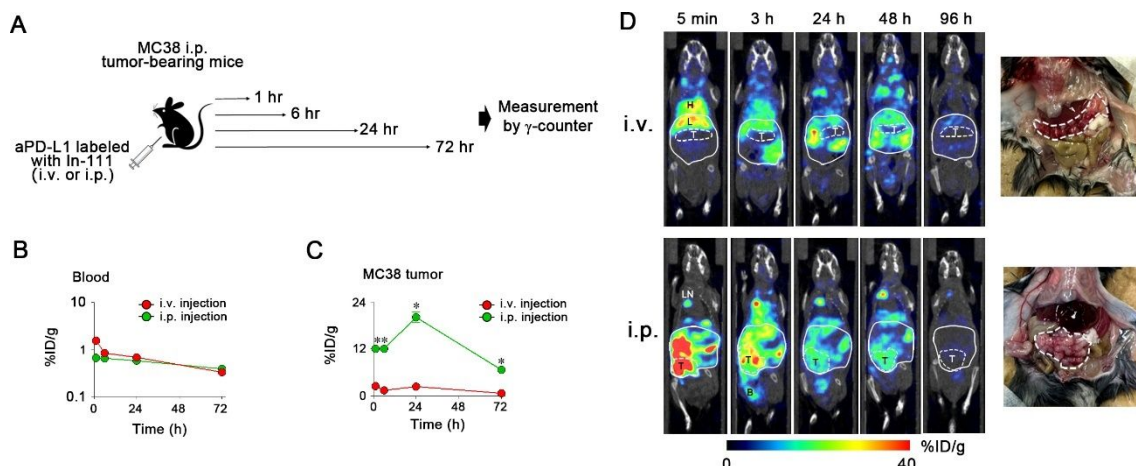
#### (4) 免疫チェックポイント阻害剤の i.v./i.p. 投与後の抗腫瘍効果評価

C57BL/6 へ MC38 細胞を腹膜播種後 3, 6, 8, 10, 13 日に抗 PD-L1 抗体 (10F.9G2, 200  $\mu\text{g}/\text{mouse}$ ) を i.p.もしくは i.v.投与した。コントロールは未処置とした。腹膜播種後 15 日に麻酔下で開腹し腹膜腫瘍の重量および腹水量を測定した。毒性の指標として経時的な体重変化を測定した。KPC 膵癌を同所移植後 5 日目に抗 PD-L1 抗体 (10F.9G2, 200  $\mu\text{g}/\text{mouse}$ ) および免疫賦活化剤の抗 CD40 抗体 (FGK45, rat IgG2a, 100  $\mu\text{g}/\text{mouse}$ ) を i.p.もしくは i.v.投与した。さらに 8, 11 日目に抗 PD-L1 抗体 (200  $\mu\text{g}/\text{mouse}$ ) を i.p.もしくは i.v.投与し、18 日目に体重を測定後、麻酔下で開腹し膵癌腫瘍組織の重量を測定した。

### 4. 研究成果

#### (1) 抗 PD-L1 抗体の臓器移行に対する投与経路の影響

$^{111}\text{In}$  標識した抗 PD-L1 抗体を MC38 腹膜播種モデルへ i.v./i.p.投与し組織移行量を評価した (図 1A)。i.v.投与後の血中濃度と比較して i.p.投与後の血中濃度は投与初期に低く、6 時間以降は同程度で推移した (図 1B)。一方で、MC38 腹膜腫瘍への移行量は、i.p.投与 24 時間後を最大として i.v.投与の約 10 倍の送達を達成し、72 時間後まで腫瘍組織中濃度は高く推移していた (図 1C)。抗 PD-L1 抗体の i.v./i.p.投与後の腹腔内や全身分布の様子を評価するため、SPECT/CT を撮像した。i.v.投与後 5 分において、高い血中濃度を反映して心臓や、また肝臓で高いシグナルが検出されたが、他の腹腔内臓器への移行は確認できなかった (図 1D)。その後腹腔内領域でもシグナルが検出されたが、96 時間まで腹膜播種で高いシグナルは検出できなかった。一方で、i.p.投与後は、投与後 5 分に腹腔内全域で高いシグナルが検出された (図 1D)。また腋窩リンパ節と想定されるリンパ節にも移行が確認された。その後も 48 時間まで腹膜播種領域を含む腹腔内で高いシグナルが検出された。この結果から、抗 PD-L1 抗体の i.p.投与直後から腹腔内で高い濃度を維持し腹膜播種へ効率よく移行することが示された。



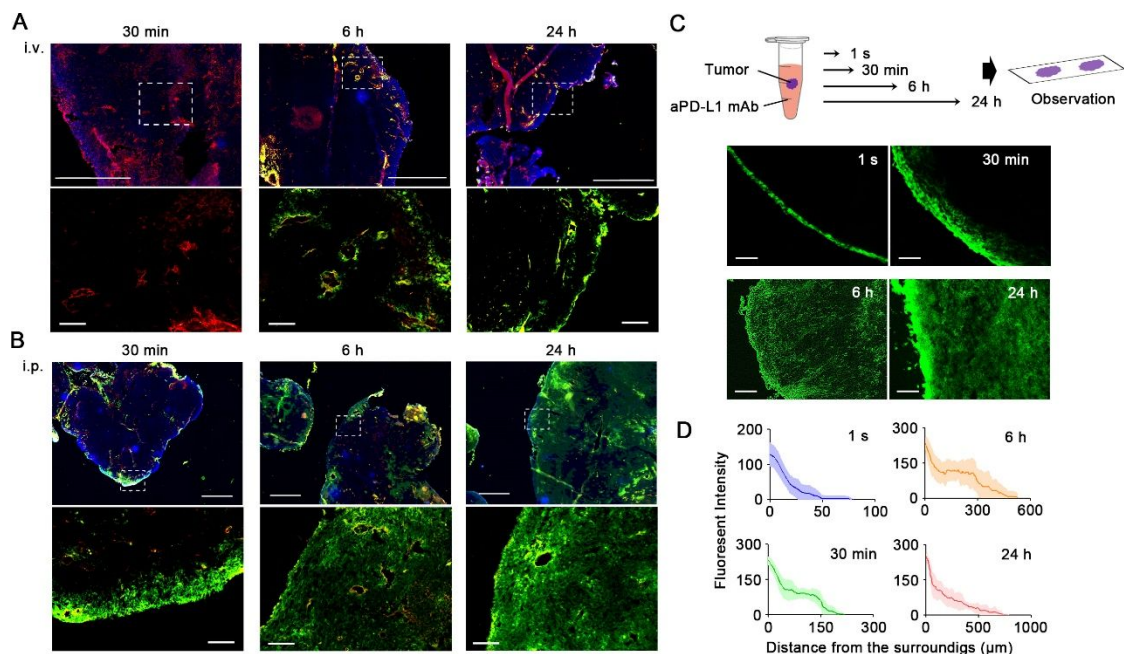
**図 1 i.v./i.p.投与後の抗 PD-L1 抗体の MC38 腹膜播種モデルマウスにおける体内動態**

(A) 体内動態評価スケジュール。MC38 腹膜播種モデルへ  $^{111}\text{In}$  標識抗 PD-L1 抗体 (2  $\mu\text{g}/\text{mouse}$ ) 投与後 1 ~ 72 時間後の各臓器の  $^{111}\text{In}$  活性を評価した。(B)  $^{111}\text{In}$  標識抗 PD-L1 抗体の血中濃度推移。血中濃度は単位血液重量当たり、投与量 (ID) 当たりの濃度 (%ID/g) として評価 (n=3-4, 平均 $\pm$ SE)。(C)  $^{111}\text{In}$  標識抗 PD-L1 抗体の MC38 腹膜播種組織中の濃度推移 (n=3-4, 平均 $\pm$ SE)。\*P<0.05、\*\*P<0.01 (ウェルチの t 検定)。(D) 抗 PD-L1 抗体の i.v./i.p.投与後の MC38 腹膜播種モデルの SPECT/CT 画像。 $^{111}\text{In}$  標識抗 PD-L1 抗体 (20  $\mu\text{g}/\text{mouse}$ ) の i.v./i.p.投与 5 分、3、24、48、96 時間後の SPECT/CT 画像 (左) および、96 時間後における腫瘍部位 (右)。実線：腹腔内領域、点線：腹膜播種部位。H：心臓、L：肝臓、T：腸用、LN：リンパ節。

#### (2) i.p. 投与後の抗 PD-L1 抗体の移行メカニズムの解明

MC38 腹膜播種マウスへ i.v./i.p.投与後の抗 PD-L1 抗体の腹膜播種組織内の分布を蛍光免疫組織染色で評価した。i.v.投与後、30 分では腫瘍組織では抗 PD-L1 抗体は検出されず、6、24 時間後に血管周囲に分布していた (図 2A)。一方で i.p.投与では、投与後 30 分ですでに、腫瘍組織周辺に抗 PD-L1 抗体が検出され、時間経過とともに組織深部へ浸透している様子が観察された (図 2B)。そこで、摘出した MC38 腫瘍組織を抗 PD-L1 抗体を含む溶液でインキュベーションした結果、抗 PD-L1 抗体は時間依存的に腫瘍組織周囲から内部へ浸透している様子が観察さ

れた(図 2C,D)。以上より、i.p.投与された抗 PD-L1 抗体は、腹腔内空間から直接腹膜播種組織



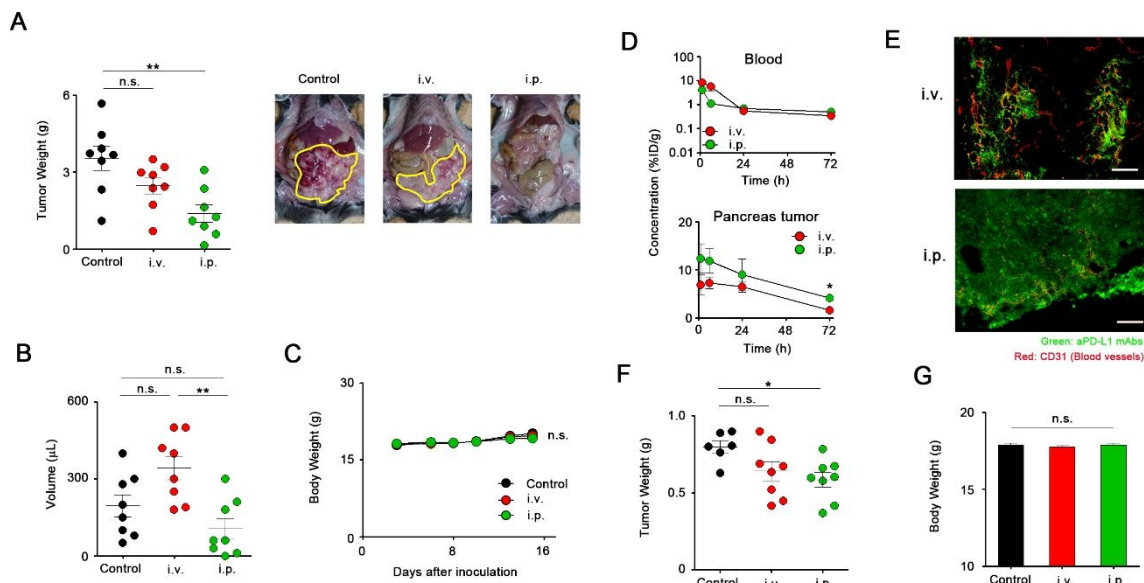
へ分布し、表面から深部へと浸透することで腹膜播種へ移行していることが示された。

## 図 2 . i.v./i.p.投与後の MC38 腹膜播種組織中の抗 PD-L1 抗体分布

(A) 抗 PD-L1 抗体 (20  $\mu\text{g}/\text{mouse}$ ) の i.v.投与 30 分、6、24 時間後の蛍光免疫組織画像。(B) 抗 PD-L1 抗体 (20  $\mu\text{g}/\text{mouse}$ ) の i.p.投与 30 分、6、24 時間後の蛍光免疫組織画像。下段は上段点線領域の拡大画像。Scale bar: 上段 1000  $\mu\text{m}$ 、下段 100  $\mu\text{m}$ 。青: 核、赤: 血管、緑: 投与した抗 PD-L1 抗体。(C) 抗 PD-L1 抗体の ex vivo 腹膜播種組織中の浸透評価。抗 PD-L1 抗体 (50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 中に室温で 1 秒、30 分、6、24 時間インキュベーション後の、腹膜播種の蛍光免疫組織画像。Scale bar: 100  $\mu\text{m}$ 。緑: 抗 PD-L1 抗体。(D) C の画像で定量した抗 PD-L1 抗体浸透距離。各時間 20 か所で腫瘍組織表面からの蛍光強度を Image J で定量。実線: 平均浸透距離、背景色: SD。

## (3) 抗 PD-L1 抗体の i.v./i.p.投与後の抗腫瘍効果の比較

MC38 腹膜播種マウスへ抗 PD-L1 抗体を i.v./i.p.投与後の腫瘍増殖抑制効果について評価した。i.p.投与群ではコントロール群と比較して有意に腫瘍重量が減少し、一部のマウスでは腫瘍が消失していた(図 3A)。また、腹水量も i.v.投与群と比較して有意な減少が観られた(図 3B)。一方で、体重の経時変化は変化がなく、体重減少に至る副作用は確認されなかった。また膀胱癌同所移植担癌モデルへ  $^{111}\text{In}$  標識抗 PD-L1 抗体を i.v./i.p.投与後の血中濃度推移は投与初期で i.v.投与後で高いが分布から消失相では同等の推移を示した(図 3D)。一方で膀胱癌組織への移行は i.p.投与で AUC が上昇していた。また組織内分布は、i.v.投与後は血管周囲に留まっていたのに対して、i.p.投与後は膀胱癌組織全域に分布していた。また、抗 CD40 抗体との併用により、i.p.投与後は、i.v.投与後よりも腫瘍増殖を抑える傾向にあった(図 3F)。また体重減少など顕著な副作用は観られなかった(図 3G)。以上より、i.p.投与経路は抗 PD-L1 抗体の腹膜播種や膀胱癌腫瘍など腹腔内瘍への効率的な送達を可能にする投与経路であることが示された。



### 図3. MC38 腹膜播種マウスへ抗 PD-L1 抗体を i.v./i.p. 投与後の抗腫瘍効果

(A, B) 腹膜播種移植後 3, 6, 8, 10, 13 日後に抗 PD-L1 抗体 (200  $\mu\text{g}/\text{mouse}$ ) を i.v./i.p. 投与し、15 日後の (A) 腹膜播種組織重量 (左) および各群の開腹時の様子 (右、黄色線は腹膜播種の領域) および (B) 腹水量。平均 $\pm$ SE。\* $P < 0.01$ , N.S.: Not significant difference (One-way ANOVA with Tukey-Kramer test)。 (C) 体重の経時変化。平均 $\pm$ SE (n=8)。 (D) KPC 膵癌同所移植モデルへ  $^{111}\text{In}$  標識抗 PD-L1 抗体 (2  $\mu\text{g}/\text{mouse}$ ) 投与後 1~72 時間後の各臓器の  $^{111}\text{In}$  活性を評価した。上段:  $^{111}\text{In}$  標識抗 PD-L1 抗体の血中濃度推移、下段:  $^{111}\text{In}$  標識抗 PD-L1 抗体の膵癌組織中の濃度推移。投与量 (ID) 当たりの濃度 (%ID/g) として評価 (n=3-4, 平均 $\pm$ SE)。\* $P < 0.05$  (ウェルチの t 検定)。 (E) 抗 PD-L1 抗体 (20  $\mu\text{g}/\text{mouse}$ ) の i.v./i.p. 投与 6 時間後の KPC 膵癌腫瘍組織の蛍光免疫組織画像。Scale bars: 100  $\mu\text{m}$ 。赤: 血管、緑: 投与した抗 PD-L1 抗体。 (F, G) KPC 膵癌細胞同所移植 3 日後に抗 PD-L1 抗体 (200  $\mu\text{g}/\text{mouse}$ ) 及び抗 CD40 抗体 (100  $\mu\text{g}/\text{mouse}$ ) を i.v./i.p. 投与し、5, 8, 11 日目に抗 PD-L1 抗体 (200  $\mu\text{g}/\text{mouse}$ ) を i.v./i.p. 投与し、18 日後の (F) 腫瘍組織重量および (G) 体重 (n=6~8)。Scale bars: 100  $\mu\text{m}$ 。\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.01$ , N.S.: Not significant difference

#### (4) LNP の i.p./i.v. 投与後の腹腔内腫瘍移行、腫瘍組織内分布、mRNA 発現活性

mRNA 封入した蛍光標識 LNP を腹膜播種モデルへ i.v./i.p. 投与後の腫瘍移行量を評価した結果、i.p. 投与後の腹膜播種組織へ移行量は i.v. 投与後より約 15 倍増加した。一方で、LNP の主な消失臓器である肝臓への移行量は i.v./i.p. 投与後で大きな差はなかった (図 4A)。さらに内封したルシフェラーゼをコードした mRNA の発現活性を評価したところ、腹膜播種組織では発現活性が i.p. 投与で i.v. 投与時より約 20 倍も上昇することを明らかとした。肝臓での発現活性は i.v. 投与時の方がやや高く、i.p. 投与後は発現活性がやや抑えられる傾向になった (図 4B)。腫瘍組織で得られた発現活性は、肝臓での発現活性と同等レベルであり、i.p. 投与は LNP による腹膜播種組織への核酸医薬分子送達においても有用な投与経路であることが示された。脂質ナノ粒子は主な消失臓器である肝臓に投与量の 90% 程度が集積するため、肝臓への核酸送達には有用であり、パティシランが上市されている。一方で腫瘍への核酸送達は投与量の数% 程度しか移行せず未だに実用化には至っていない。本研究では、LNP を腹腔内投与することで肝臓と同等レベルの核酸送達や核酸の機能発現を得ることができた。これは腹膜播種への治療にむけた核酸送達が実用化レベルであることを示している。今後、適切な核酸医薬の送達による腹膜播種治療へ展開が期待される。

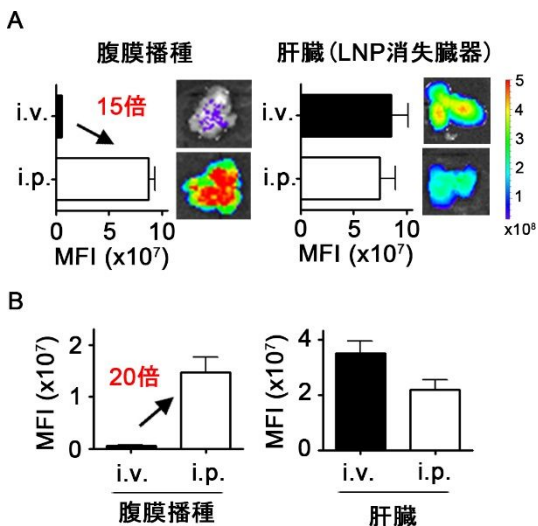


図4. 腹膜播種マウスへ脂質ナノ粒子の i.v./i.p. 投与後の腹膜播種への移行量及び活性評価

(A) mRNA 封入蛍光標識脂質ナノ粒子 (20  $\mu\text{g}$  mRNA/mouse) を MC38 腹膜播種モデルへ i.v./i.p. 投与し、24 時間に腹膜播種と肝臓を摘出し IVIS で蛍光強度を定量した。 (B) ルシフェラーゼをコードした mRNA 封入蛍光標識脂質ナノ粒子 (1  $\mu\text{g}$  mRNA/mouse) を MC38 腹膜播種モデルへ i.v./i.p. 投与し、6 時間にルシフェリンを i.p. 投与後、腹膜播種と肝臓を摘出し IVIS でルシフェラーゼ発現量を定量した。平均 $\pm$ SE (n=6)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kurino Taiki, Matsuda Reiko, Terui Ayu, Suzuki Hiroyuki, Kokubo Tomomi, Uehara Tomoya, Arano Yasushi, Hisaka Akihiro, Hatakeyama Hiroto	4. 巻 8
2. 論文標題 Poor outcome with anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) antibody due to poor pharmacokinetic properties in PD-1/PD-L1 blockade-sensitive mouse models	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e000400 ~ e000400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2019-000400	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 Tomizawa Satoshi, Tamori Mizuki, Tanaka Ai, Utsumi Naoya, Sato Hiromi, Hatakeyama Hiroto, Hisaka Akihiro, Kohama Takafumi, Yamagata Kazuyuki, Honda Takuya, Nakamura Hiroyuki, Murayama Toshihiko	4. 巻 1865
2. 論文標題 Inhibitory effects of ceramide kinase on Rac1 activation, lamellipodium formation, cell migration, and metastasis of A549 lung cancer cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids	6. 最初と最後の頁 158675 ~ 158675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2020.158675	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 Hisaka Akihiro, Yoshioka Hideki, Hatakeyama Hiroto, Sato Hiromi, Onouchi Yoshihiro, Anzai Naohiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Global Comparison of Changes in the Number of Test-Positive Cases and Deaths by Coronavirus Infection (COVID-19) in the World	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1904 ~ 1904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9061904	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 Cho Riki, Sakurai Yu, Jones Haleigh Sakura, Akita Hidetaka, Hisaka Akihiro, Hatakeyama Hiroto	4. 巻 12
2. 論文標題 Silencing of VEGFR2 by RGD-Modified Lipid Nanoparticles Enhanced the Efficacy of Anti-PD-1 Antibody by Accelerating Vascular Normalization and Infiltration of T Cells in Tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3630 ~ 3630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12123630	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 畠山 浩人	4. 巻 56
2. 論文標題 担がんマウスモデルを用いた免疫チェックポイント阻害剤の体内動態研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 760 ~ 764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.56.8_760	査読の有無 無
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 Kurino T, Matsuda R, Terui A, Suzuki H, Kokubo T, Uehara T, Arano Y, Hisaka A, Hatakeyama H	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Poor outcome with anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) antibody due to poor pharmacokinetic properties in PD-1/PD-L1 blockade-sensitive mouse models	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Immunother Cancer	6. 最初と最後の頁 e0004000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2019-000400.	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 Cao Q, Zhou M, Wang W, Shi S, Zhao J, Geng Ku, Huang Q, Wen X, Li F, Hatakeyama H, Xu C, Piwnica-Worms D, Peng W, Zhou D, Sood AK, Li C	4. 巻 25
2. 論文標題 Induction of Anti-tumor Immunity in Mice by the Combination of Nanoparticle-Based Photothermolysis and Anti-PD-1 Checkpoint Inhibition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nanomedicine	6. 最初と最後の頁 102169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nano.2020	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 該当する

1. 著者名 Kanamori Taisei, Miyazaki Natumi, Aoki Shigeki, Ito Kousei, Hisaka Akihiro, Hatakeyama Hiroto	4. 巻 11
2. 論文標題 Investigation of energy metabolic dynamism in hyperthermia-resistant ovarian and uterine cancer cells under heat stress	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14726
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-94031-9	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 Okawa Toya, Hara Kurumi, Goto Momoko, Kikuchi Moe, Kogane Masataka, Hatakeyama Hiroto, Tanaka Hiroki, Shirane Daiki, Akita Hidetaka, Hisaka Akihiro, Sato Hiromi	4. 巻 22
2. 論文標題 Effects on Metabolism in Astrocytes Caused by cGAMP, Which Imitates the Initial Stage of Brain Metastasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9028 ~ 9028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22169028	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 Maishi Nako, Sakurai Yu, Hatakeyama Hiroto, Umeyama Yui, Nakamura Takashi, Endo Rikito, Alam Mohammad Towfik, Li Cong, Annan Dorcas Akuba Muhyia, Kikuchi Hiroshi, Morimoto Hirofumi, Morimoto Masahiro, Akiyama Kosuke, Ohga Noritaka, Hida Yasuhiro, Harashima Hideyoshi, Hida Kyoko	4. 巻 in press
2. 論文標題 Novel antiangiogenic therapy targeting biglycan using tumor endothelial cell specific liposomal siRNA delivery system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15323	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 Nakamura Takashi, Kawakami Kyoko, Nomura Momoka, Sato Yusuke, Hyodo Mamoru, Hatakeyama Hiroto, Hayakawa Yoshihiro, Harashima Hideyoshi	4. 巻 345
2. 論文標題 Combined nano cancer immunotherapy based on immune status in a tumor microenvironment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 200 ~ 213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2022.03.026	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35件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 畠山浩人
2. 発表標題 薬剤学を基盤としたDDS・抗体医薬のがん治療に関する研究
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 ジョーンズ ハイリーさくら、栗野泰大、照井亜侑、松田怜子、鈴木博元、上原知也、樋坂章博、畠山浩人
2. 発表標題 マウス担癌モデルにおける抗CTLA 4 抗体の作用機序の検討
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金森大誠、堀川夕維、樋坂章博、畠山浩人
2. 発表標題 がんが温熱療法に耐性を有する機構のトランスオミクス解析による解明
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 畠山浩人
2. 発表標題 腹腔内投与による免疫チェックポイント阻害剤の腹腔内腫瘍への選択的送達と治療戦略
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 畠山浩人
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤の薬効に影響する動態要因の解析 ～マウスモデルから見えてくるもの
3. 学会等名 薬物動態談話会2021年1月例会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 畠山浩人
2. 発表標題 腹腔内投与による免疫チェックポイント阻害剤の腹腔内腫瘍への選択的送達と治療への応用
3. 学会等名 日本薬学会第141年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本唯、張俐綺、五味昌樹、櫻井遊、松田怜子、秋田英万、樋坂章博、畠山浩人
2. 発表標題 脂質ナノ粒子の腹腔内腫瘍への移行に影響する投与経路の検討
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金森大誠、宮崎菜摘、青木重樹、伊藤晃成、樋坂章博、畠山浩人
2. 発表標題 温熱耐性を有するがん細胞のエネルギー代謝の解析
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 照井亜侑、畠山浩人、樋坂章博
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤におけるモデルの分類と薬効に影響する因子の探索
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2019 / 第27回クリニカルファーマシーシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hatakeyama H
2. 発表標題 Comparative analysis between anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibody in mouse models- Is anti-PD-L1 antibody equivalent to anti-PD-1 antibody in terms of pharmacokinetics and efficacy?
3. 学会等名 iPoPS2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 畠山浩人、樋坂章博
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤の薬効に影響する動態要因の解明と難治性がん治療への応用
3. 学会等名 日本薬学会第140年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hatakeyama H, Kurino T, Matsuda R, Suzuki H, Terui A, Uehara T, Arano Y, Hisaka A
2. 発表標題 Poor outcome with anti-PD-L1 antibody due to undesirable pharmacokinetic properties in PD-1/PD-L1 blockade sensitive mouse models
3. 学会等名 Fifth CRI-CIMT-EATI-AACR International Cancer Immunotherapy Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hatakeyama H, Kurino T, Matsuda R, Suzuki H, Terui A, Uehara T, Arano Y, Hisaka A.
2. 発表標題 Pharmacokinetic analysis of anti-PD-1 and PD-L1 antibodies and evaluation of their anti-tumor effects
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 畠山浩人、栗野泰大、松田怜子、鈴木博元、小久保朋美、照井垂侑、上原知也、荒野泰、樋坂章博
2. 発表標題 抗PD-1/PD-L1抗体の体内動態の違いが薬効に及ぼす影響
3. 学会等名 日本薬剤学会第34年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 畠山浩人、栗野泰大、松田怜子、鈴木博元、小久保朋美、照井垂侑、上原知也、荒野泰、樋坂章博
2. 発表標題 抗PD-1/PD-L1抗体の薬効と体内動態の関連に関する検討
3. 学会等名 第35回日本DDS学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 畠山浩人、栗野泰大、松田怜子、鈴木博元、小久保朋美、照井垂侑、上原知也、荒野泰、樋坂章博
2. 発表標題 抗PD-1抗体と抗PD-L1抗体は同等か マウスモデルを用いた動態と薬効の比較解析
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2019 / 第27回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗野泰大、畠山浩人、松田怜子、鈴木博元、小久保朋美、照井垂侑、上原知也、荒野泰、樋坂章博
2. 発表標題 動態解析に基づく抗PD-1/PD-L1抗体の比較検討
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	松田怜子、栗野泰大、佐野誠、櫻井遊、鈴木博元、上原知也、秋田英万、伊地知秀明、荒野泰、畠山浩人、樋坂章博
2. 発表標題	肺癌発症マウスを用いた腹腔内及び静脈内投与後の抗PD-L1抗体の組織移行性の比較解析
3. 学会等名	次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2019
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	堀川夕維、畠山浩人、新留琢朗、秋田英万、樋坂章博
2. 発表標題	金ナノロッドを用いた局所温熱療法の併用による抗PD-1抗体の抗腫瘍効の検討
3. 学会等名	次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2019
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	松田怜子、栗野泰大、佐野誠、櫻井遊、鈴木博元、上原知也、秋田英万、伊地知秀明、荒野泰、畠山浩人、樋坂章博
2. 発表標題	肺癌発症マウスを用いた 腹腔内及び静脈内投与後の抗PD-L1抗体の組織移行性の比較解析
3. 学会等名	第13回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Kurino T, Hatakeyama H, Matsuda R, Suzuki H, Kokubo T, Terui A, Uehara T, Arano Y, Hisaka A
2. 発表標題	Anti-PD-1 Antibodies is Advantageous Compared to Anti-PD-L1 Antibodies in Terms of PK
3. 学会等名	第13回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 栗野大泰、畠山浩人、松田怜子、鈴木博元、小久保朋美、照井亜侑、上原知也、荒野泰、樋坂章博
2. 発表標題 抗PD-1抗体の動態特性は抗PD-L1抗体に比べ優れている
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jones HS, Kurino T, Terui A, Matsuda R, Suzuki H, Uehara T, Hisaka A, Hatakeyama H
2. 発表標題 Comparison of anti-CTLA-4 antibody therapy-sensitive and resistant murine models to elucidate causes of difference in response
3. 学会等名 24th North American ISSX Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hatakeyama H, Kurino T, Matsuda R, Terui A, Suzuki H, Kokubo T, Uehara T, Arano Y, Hisaka A
2. 発表標題 Anti-PD-L1 antibody shows less efficacy than anti-PD-1 antibody due to poor PK properties in mice models
3. 学会等名 24th North American ISSX Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hatakeyama H
2. 発表標題 valuation of pharmacokinetics and efficacy of immune checkpoint inhibitors -lessons from animal tumor models
3. 学会等名 The 42nd Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 畠山浩人
2. 発表標題 温熱耐性がん細胞の発見と新たながん温熱治療の開発へ
3. 学会等名 日本薬学会第46回学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 畠山浩人
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤の薬効に影響する動態要因の解析 ～マウスモデルから見えてくるもの
3. 学会等名 日本薬物動態学会第36回年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金森大誠、宮崎菜摘、青木重樹、伊藤晃成、樋坂章博、畠山浩人
2. 発表標題 温熱耐性を有するがん細胞のエネルギー代謝の解析
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本唯、張俐綺、五味昌樹、櫻井遊、松田怜子、秋田英万、樋坂章博、畠山浩人
2. 発表標題 脂質ナノ粒子の腹腔内投与による腹腔内腫瘍への送達に関する検討
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 畠山浩人、張俐綺、櫻井遊、ジョーンズヘイリーさくら、秋田英万、樋坂章博
2. 発表標題 血管標的型脂質ナノ粒子を用いたVEGFR2ノックダウンによる血管正常化と免疫チェックポイント阻害剤治療効果の向上
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本唯、張俐綺、五味昌樹、櫻井遊、田中浩揮、松田怜子、秋田英万、樋坂章博、畠山浩人
2. 発表標題 投与経路による脂質ナノ粒子の腹腔内腫瘍に対する送達の違い
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 ジョーンズヘイリーさくら、栗野泰大、照井垂侑、鈴木博元、上原知也、樋坂章博、畠山浩人
2. 発表標題 マウスモデルを用いた抗CTLA4抗体に対する耐性メカニズムの検討
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金森大誠、宮崎菜摘、青木重樹、伊藤晃成、樋坂章博、畠山浩人
2. 発表標題 熱ストレス下における熱耐性卵巣癌細胞の代謝シフトの解明
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 Jones HS, Kurino T, Terui A, Matsuda R, Suzuki H, Uehara T, Hisaka A, Hatakeyama H
2. 発表標題 Comparison of anti-CTLA-4 antibody therapy-sensitive and resistant murine models to elucidate causes of difference in response
3. 学会等名 日本薬物動態学会第36回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本麻由、松田怜子、栗野泰大、松本唯、鈴木博元、櫻井遊、秋田英万、上原知也、樋坂章博、畠山浩人
2. 発表標題 腹腔内投与した免疫チェックポイント阻害剤の腹腔内腫瘍に対する移行メカニズムの検討
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Khalil IA, Hatakeyama H, Nakamura T, Harashima H	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 319
3. 書名 Cancer Drug Delivery Systems Based on the Tumor Microenvironment	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>千葉大学大学院薬学研究院臨床薬理学研究室ホームページ  <a href="https://www.p.chiba-u.jp/lab/cpp/">https://www.p.chiba-u.jp/lab/cpp/</a>          千葉大学大学院薬学研究院薬物学研究室ホームページ  <a href="https://yakubutugaku.labby.jp/">https://yakubutugaku.labby.jp/</a></p>
---

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	新留 琢郎  (Niidome Takuro)  (20264210)	熊本大学・大学院先端科学研究部(工)・教授    (17401)	
研究分担者	佐野 誠  (Sano Makoto)  (70339323)	日本大学・医学部・准教授    (32665)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関