

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月25日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2009～2011

課題番号：21689002

研究課題名（和文） ナノキャリア腫瘍集積を支配するEPR効果の検証とその能動的制御による革新的DDS

研究課題名（英文） Evaluation on EPR effect and active control of EPR effect for achieving efficient tumor accumulation of nanocarrier delivery system

研究代表者

石田 竜弘 (ISHIDA TATSUHIRO)

徳島大学・大学院ヘルスバイサイエンス研究部・准教授

研究者番号：50325271

研究成果の概要（和文）：

ナノキャリアの腫瘍への移行はEPR効果(enhanced permeability and retention effect)によることが知られている。しかし、EPR効果を利用したナノキャリアによる抗がん剤デリバリーには限界があり、腫瘍への到達率を向上しうる優れた戦略の構築が求められている。本検討から、抗がん剤の低用量繰り返し投与が腫瘍内の微小環境に影響を与え、腫瘍内の血流を改善し、また腫瘍実質内の細胞間隙を拡大することで、ナノキャリアに対するEPR効果を亢進させ、結果としてナノキャリアの腫瘍移行性と腫瘍内拡散性を改善することを明らかにすることができた。本成果は、抗がん剤デリバリーの限界を打破する戦略を構築する上で有用な情報である。

研究成果の概要（英文）：

Chemotherapy delivered in nanocarriers has been developed to improve the clinical treatment of solid tumors by achieving high accumulation of chemotherapeutic agents in tumor tissues but limited accumulation in healthy organs via due to the so-called “enhanced permeability and retention (EPR) effect”. We showed that low dose metronomic chemotherapy given the damage in endothelial cells of growing tumor vasculature and tumor cells, increased tumor accumulation of nanocarriers as a result of vascular normalization and enlargement of intratumoral space in solid tumors. This strategy may be breakthrough in anti-cancer chemotherapy with nanocarrier-based anticancer drugs against intractable tumors which have lower vascular density and permeability.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	9,000,000	2,700,000	11,700,000
2010年度	8,800,000	2,640,000	11,440,000
2011年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
年度			
総計	20,600,000	6,180,000	26,780,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・物理系薬学

キーワード：DDS、ナノキャリア、腫瘍、EPR効果

## 1. 研究開始当初の背景

リポソームや高分子ミセルなどのナノキャリア（平均粒子径 50-100nm）に封入された

抗がん剤は、非選択的な生体内分布が抑制され、腫瘍組織へ集積されることで、毒性の軽減とともに抗腫瘍効果が増強されることが

知られている。これは、腫瘍ではがん細胞の増殖に伴って新生血管がつくられており、このような血管は内皮細胞間の隙間が大きく(400-800nm)、この隙間を通過してナノキャリアが腫瘍間質に移行しやすいこと、さらには腫瘍内リンパ系は未成熟であるため間隙に貯まった微粒子の排泄速度は極めて遅く、結果として顕著な腫瘍内貯留がみられることに由来する。このような現象を Matsumura らは **enhanced permeability and retention effect (EPR 効果)** と名付け報告している。

しかし、近年この EPR 効果を利用したナノキャリアによる抗がん剤デリバリーに限界があることが分かってきた。腫瘍内血管ネットワークは腫瘍個々でその状態が異なり、カポジ肉腫のように血管密度が高いものもあれば、膵癌などのように血管密度が低いものもある。ナノキャリアは血行性であるため、腫瘍内への移行量は自ずとその血管密度に依存する。効果を高めるためには、ナノキャリアの到達率を向上しうる優れた戦略が必要である。

申請者らは、**low dose metronomic chemotherapy (LDM)** と併用することでナノキャリア(ポリエチレングリコール(PEG)修飾リポソーム)の腫瘍内移行性が亢進され、結果として高い抗腫瘍効果が得られることを示した。LDM は血管新生阻害療法として捉えられており、LDM によって腫瘍内血管系が影響を受け、ナノキャリアの移行性が変化したことが原因と考えられる。また最近、同様に **TNF- $\alpha$**  や **TGF- $\beta$**  など血管作動性の薬剤と併用することによってナノキャリアの腫瘍移行性が亢進されることが相次いで報告されており、先に述べた“限界”を打破する優れた戦略である可能性が示されているが、詳細な機構は明らかではない。Jain らが提唱している腫瘍内血管系の“正常化(normalization)”との関連を指摘するものも、一方で ten Hagen らのように“abnormalization”を主張するものもあるが、詳細は不明である。

EPR 効果は報告以来 20 年以上が経過し、広く受け入れられてきた。しかし、申請者らがこれまで取り組んできた“リポソームによる抗がん剤デリバリーシステムの開発研究”を展開する過程で、EPR 効果に関して基礎的な点が解明されていないことに気付いた。

以上のような経緯から、ナノキャリアの腫瘍移行時の EPR 効果に関する再検討、および併用薬剤による腫瘍内環境変化と EPR 効果の関係に関する詳細な検討をすべきであるとの着想に至った。

## 2. 研究の目的

ナノキャリアの腫瘍への移行は EPR 効果によることが広く知られている。しかし、EPR 効果を利用したナノキャリアによる抗がん剤デリバリーには限界があり、腫瘍への到達率を向上しうる優れた戦略の構築が求められている。申請者らは、抗がん剤の LDM と併用した際に、ナノキャリアの腫瘍内移行量が向上する事を示した。同様に血管作動性薬剤(vaso-active agent)を併用することで移行性が高まることが報告されている。これらは薬剤が腫瘍内微小環境に影響を与えた結果であると考えられるが、生じた変化が EPR 効果にどのような影響を与えたのか明らかではない。また、申請者らが研究を進める過程で EPR 効果に関する重要ないくつかの点が明らかでない事を認識した。そこで本研究では、ナノキャリアに対する EPR 効果に関して系統立てて再検討し、先に述べた抗がん剤デリバリーの限界を打破する戦略を構築する上で重要な情報を得ることを主たる目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 担がんモデル

実験動物には、5 週齢の雄性 BALB/c マウス(体重約 20g)を用いた。Colon26 大腸がん、Lewis 肺がん、B16BL6 黒色メラノーマ細胞をそれぞれ  $2 \times 10^6$  cells マウス背部皮下に接種した。腫瘍体積が  $50 \text{ mm}^3$  を超えたことを確認して、実験に用いた。

### (2) 投与量、スケジュールおよび投与方法

S-1 は経口用ゾンデを用いて  $6.9 \text{ mg tegafur/kg}$  となるように経口より 7 日間、毎日投与を行った。

#### 治療スケジュール

S-1 : 7 日間の S-1 投与を 1 コースとした。これを 3 コース継続した。

I-OHP 封入リポソーム : 初日に I-OHP 封入リポソームを投与し、6 日間の休薬期間を設けた。これを 1 コースとし、3 コース継続した。併用療法スケジュール : 初日に I-OHP 封入リポソームを投与し、6 日間の休薬期間を設けた。また、平行して S-1 を 7 日間投与した。これを 1 コースとし、3 コース継続した。

1、2 及び 3 コースの治療後に、トレーサー物質として RI で膜ラベルしたリポソーム(粒子径 : 約 200 nm)、あるいは、DiR または DiI で膜ラベルしたリポソームを、それぞれリン脂質量で  $110 \text{ mg/kg}$  となるようにマウス尾静脈より投与した。

### (3) リポソームの腫瘍移行量の評価

RI 標識リポソームの投与 24 時間後に血液、

腫瘍、各臓器(肝臓、肺、心臓、脾臓、腎臓)を採取し、リポソームの血中濃度、組織中蓄積量を算出した。

#### (4) リポソームの腫瘍局在の評価

DiR ラベルのリポソームの投与から、6、24、36、48、72、120、170 時間後に *in vivo* imaging system で腫瘍へのリポソームの蓄積を評価した。また、リポソームの腫瘍内局在評価は、DiI ラベルリポソームの投与から 24 時間後にマウスを犠牲死し、腫瘍を切除して行った。なお、犠牲死 5 分前に FITC-Dextran (5 mg) をマウス尾静脈より投与して血管を造影した。

#### (6) 組織免疫染色を用いた評価

評価には、最後の S-1 投与から 24 時間後にマウスを犠牲死し、摘出した腫瘍を用いた。血管内皮マーカーとして FITC-labeled anti-mouse CD31 monoclonal antibody 溶液 (0.5 µg/ml) を用いた。アポトーシス細胞の検出には、TUNEL 法を用いた。TUNEL 染色の後、Hoechst 33342 (5 µg/ml) を用いて核染色を行った。

#### (7) FITC-lectin を用いた還流血管の *in vivo* 染色

Colon26 細胞を接種後、S-1 を 6.9 mg tegafur/kg となるように 7 日間毎日経口より投与した。最後の S-1 投与から 24 時間後に 1 mg/ml FITC-lectin 溶液を 0.1 mL/mouse で *i.v.* 投与し、2% PFA で還流固定した。その後、腫瘍切片を観察した。

#### (8) Double fluorescent dye method を用いた血流評価

腫瘍内血流評価には、2 種類の蛍光性環流マーカーに基づいた double fluorescent dye method によって行った。

#### (9) 腫瘍ホモジネートを用いた腫瘍血管還流の評価

Colon26 細胞を接種後、S-1 を 6.9 mg tegafur/kg となるように 7 日間毎日経口より投与した。最終投与 24 時間後にマウスを犠牲死させ、腫瘍を切除した。腫瘍内の Hb 量を Drabkin 法 (cyanmethemoglobin 法) により算出した。

## 4. 研究成果

### (1) S-1 の繰り返し投与がもたらす腫瘍組織内でのアポトーシスの誘導

これまでの検討から、S-1 によるリポソームの移行性変化は腫瘍特異的なものであることから、腫瘍内微小環境の変化がリポソームの腫瘍移行の増加を招いた可能性が高いと考えた。これまでも様々な薬物の投与によって腫瘍内微小環境が変化することが報告されているが、抗癌剤を用いての検討は少

ない。

そこでまず、S-1 が細胞傷害性を有する抗癌剤であることを考慮して検討を行った。リポソーム等のナノキャリアにおいて、その腫瘍移行性を左右する要因として、3 つの過程 (①腫瘍組織を血液とともに移行し腫瘍内を分布する。②腫瘍内新生血管から漏出 (extravasation) して癌細胞間の間隙に到達する。③腫瘍実質中の細胞間隙を拡散、貯留する。) の変化が想定できる。これらへの抗癌剤の影響として次のような仮説をたてた。即ち、血管近傍の癌細胞はその強い増殖能によって血管を圧迫し、血流遮断、微粒子が漏れ出す血管外スペースの減少、腫瘍実質内圧の増加を招くことが知られているが、S-1 処置が血管近傍の癌細胞に傷害を与えることでリポソームの腫瘍移行を亢進したのではないかと考えた。そこで、S-1 処置によってもたらされる細胞死を腫瘍切片における TUNEL 染色を用いて評価した。

結果、Control においてほとんどアポトーシスは検出されなかったが、S-1 処置により CD31 陽性の血管内皮細胞だけではなく、血管近傍の癌細胞にも高度にアポトーシスが誘導されることが明らかとなった。LDM は血管新生阻害作用だけが注目されがちであるが、今回の結果から抗癌剤本来の作用である細胞死を血管近傍の癌細胞に対して誘導していることが示唆された。5-FU は時間依存的に細胞死を誘導するため、LDM のような繰り返し投与の方が殺細胞活性を発揮しやすいと考えられる。したがって、5-FU 系の薬剤、特に S-1 を繰り返し投与することは、5-FU の作用機序を考慮した極めて利にかなった投与方法であると考えられた。

### (2) S-1 の繰り返し投与がもたらすアポトーシス誘導が腫瘍内微小環境に与える影響

細胞傷害性薬剤が癌細胞の増殖により圧迫された血管を開放するという報告を基に、CD31 抗体を用いて control、S-1 treated における血管の管腔構造を観察した。

Control においては約 50% の血管で閉じた管腔構造が確認された。これに対して、S-1 treated では、control と比較して開いた血管が約 30% も多く確認された。実際に、FITC-lectin を用いて腫瘍組織切片中の血管構造を観察したところ、その太さや蛇行している程度に差はなかったものの、control では血管の連続性が途切れている箇所が多く存在している様子が観察された。一方、S-1 treated においては比較的血管が連続してつながっていた。このような結果が得られた理由として、血管近傍の癌細胞はその増殖能が高いことから

血管を圧迫するが、S-1 処置がもたらす癌細胞の死によりその圧迫から開放された血管では開いた管腔構造が多くなり、結果として連続的な血管構造が形成されたからではないかと考えられる。

正常組織における血流は連続的であるが、腫瘍内の血管は圧迫などにより、その血流は途絶えがちである。そこで実際に、圧迫されていた血管が開放された結果、血流が連続性の高いものになっているか、double fluorescent dye 法を用いて評価した。Control において、腫瘍の周縁部では2種類の蛍光の merge が観察されたが、中央部では異なる領域で観察された。一方で、S-1 treated では、腫瘍周縁部や完全ではないものの腫瘍内部でも merge が多く観察され、血流に連続性があることが認められた。これらのことから、通常腫瘍内では不連続である血流が S-1 処置によって連続性を増していることが明らかとなった。

同様に、FITC-dextran を用いて腫瘍内の血液環流度の定量的な評価を行った。また、血流の有無に関わらない総血液量の指標として Hb 量を測定した。以前の結果でも、今回の我々の結果でも、S-1 は血管新生阻害作用を有することが示唆されているが、Hb 定量による腫瘍全体の血管量を評価しても、control とほとんど差は見られなかった。一方、腫瘍血管の環流度は、control と比較して S-1 treated で有意に改善していた。S-1 処置によって血管が圧迫から開放され、血流が正常化されたために、腫瘍内においてリポソームがより均一に分布するようになったものと考えられた。

S-1 は血管新生を阻害することから S-1 treated では Hb 量が減少すると想定されたが、一見予想に反するような結果が得られた。この理由としては、おそらく Hb 定量による血管量の評価は腫瘍組織全体の血管量の変化を捉えているために、S-1 処置によって生じる微細な血管の変化（消失や新生）を捉え切れなかった可能性がある。血管新生阻害作用が生じるのは一般的に新生途中、もしくは新生直後の未成熟な血管であり、腫瘍中に存在している太く成熟した血管にはほとんど作用しない。総血管の内、大部分を占めるのはこれら成熟した太い血管であるため、このような結果になったものと考えられた。

我々の見出した LDM による血流増加は、血管を圧迫していた癌細胞を傷害し、その圧迫を取り除くという物理的な作用の結果であり、血管新生促進因子を中和することによる生化学的な作用に起因する腫瘍血管系の normalization を介した血流増加とは異なると

考えられる。LDM による血流増加はナノキャリアに対する腫瘍内分布の均一性を向上しつつ extravasation を阻害しないアプローチであると言える。言うならば、Jain らが提唱するのは機能的にも構造的にも腫瘍血管を正常化する“vascular normalization”であり、我々が見出した現象は腫瘍血管の血流増加を介して物質輸送を改善し、ナノキャリアの腫瘍デリバリーに寄与する構造的な異常を保持する“blood flow normalization”と定義できるのではないかと考えている。

(3) Vaso-active drug (Avastin)併用時のナノキャリア腫瘍内移行性の変化

Vaso-active drug として知られる Avastin を併用した際の PEG 修飾リポソームの腫瘍移行性についても検討を行った。Avastin を投与した場合、むしろ PEG 修飾リポソームの腫瘍への移行性は抑制される事が明らかとなった。これは、Avastin が有する血管阻害作用が強すぎ、血行性で移行するリポソームの腫瘍への流入を阻害してしまったからであると考えられた。この結果から、vaso-active な薬剤投与により、ナノキャリアの腫瘍内移行性が改善される場合があるものの、一方でその作用が強い場合にはむしろ移行性が抑制される可能性もある事が分かった。この事は、ナノキャリアの腫瘍移行性を高める最適な投与レジメンがある事を示唆しており、抗がん剤デリバリーの限界を打破する戦略を構築する上で有用な情報である。

(4) 異なるがん細胞種における抗がん剤内封ナノキャリアの治療効果および腫瘍内分布領域の違いに関する検討

PEG 修飾リポソームにドキシソルビシン (DXR)、またはオキサリプラチン (I-OHP) を封入したリポソーム製剤を作製し、これらリポソーム製剤がもたらす抗腫瘍効果に関してがん細胞種による差異が生じるか検討した。

異なるがん細胞種での治療効果の違いをまず MTT アッセイで評価した。その結果、DXR の IC<sub>50</sub> は、C26 で 0.541 μM、LLC で 0.391 μM、さらに B16BL6 で 0.452 μM と、3種の細胞種でほぼ同等であった。また、I-OHP に対する IC<sub>50</sub> は、C26 で 70.115 μM、LLC で 88.045 μM、さらに B16BL6 で 62.662 μM と、3種の細胞種でほぼ同等であった。したがって、これらの細胞種及び DXR および I-OHP を用いて異なるがん種における PEG 修飾リポソーム製剤の治療効果の違いを検討することが可能であることが示された。

次いで、これらのがん細胞を移植した3種類の担がんマウスに DXR 封入 PEG 修飾リポソームを3日間隔で6回投与した場合の抗腫

瘍効果を検討した。まずコントロール群について各がん種間で比較すると、LLC または B16BL6 を移植したマウスの皮下腫瘍の成長速度に対し、C26 を移植したマウスの皮下腫瘍の成長速度は著しく小さかった。さらに、DXR 封入 PEG 修飾リポソームを投与した群では、移植したがん細胞の種類によらず全ての投与群において、コントロール群と比較して腫瘍増殖を抑制した。さらに各群のマウス生存率を見ると、LLC 及び B16BL6 移植マウスでは投与群において生存期間が延長していた。C26 移植マウスでは、コントロール群は投与開始 35 日後まで全マウスが生存していたのに対し、投与群のマウスが投与開始 26 日後に 1 匹死亡した。一方で、体重減少は、いずれの細胞腫を移植したマウスでも見られなかった。

次いで、I-OHP 封入 PEG 修飾リポソームの投与により、前述のものと同様の検討を行った。I-OHP 封入 PEG 修飾リポソームの投与により高い抗腫瘍効果が得られるということは、研究代表者らによって既に確認済みであり、本検討では、これまでの検討で用いられてきた投与スケジュールを採用したため、先ほどの DXR 封入 PEG 修飾リポソームを用いた検討とは異なり、リポソーム製剤の投与は、7 日間に 1 回とした。結果、C26 及び LLC 移植群においては DXR 封入 PEG 修飾リポソームを用いた場合と同様に、I-OHP 封入 PEG 修飾リポソームの投与により高い抗腫瘍効果が得られたのに対し、B16BL6 移植群においては十分な抗腫瘍効果を得ることができなかった。このような抗腫瘍効果の差をもたらした一因として、移植するがん細胞種によって、ドラッグキャリアである PEG 修飾リポソームの腫瘍移行性に差異が存在することが考えられた。

(5) 異なるがん細胞種における PEG 修飾リポソームの腫瘍移行性の違いに関する検討

蛍光色素 DiI でラベルした PEG 修飾リポソームの分布領域を、腫瘍断面にて観察した。C26 では、リポソーム集積部位が多く見られ、腫瘍外側に特に多くの分布が確認された。LLC では、リポソーム集積部位の大きさは C26 と比較して小さかったが、数は C26 よりも多く、腫瘍内で均一に分布していた。一方、B16BL6 では、腫瘍組織の中心部に分布が偏っていた。

また、FITC 標識デキストランにより造影された血管と、血管から漏出した PEG 修飾リポソームとの位置関係を観察した。C26 では PEG 修飾リポソームが血管外へ漏出した後の拡散領域が広く、リポソームが多量に腫瘍

内に移行していた。LLC では漏出後の拡散領域は小さいが、血管からの漏出部位が C26 と比較してより多く観察され、多くの PEG 修飾リポソームが腫瘍内に移行していることが確認された。一方で B16BL6 では、血管からの PEG 修飾リポソームの漏出部位が少なく、腫瘍への移行が少ないことがわかった。

C26 あるいは LLC いずれの腫瘍でも、リポソームの腫瘍組織への移行量が多く、腫瘍内における分布領域も均一であることから、薬物を内封したリポソーム製剤により高い抗腫瘍効果を得ることができたものと考えられる。一方、B16BL6 では、FITC 標識デキストランで造影された血管は多く観察されたものの、リポソームの漏出部位が少なく、その上腫瘍内での分布領域も不均一であった。よって、B16BL6 では腫瘍内に成熟した血管が多く、血管内皮細胞の間隙が狭いために、リポソームの腫瘍への移行量が少なく、他のがん細胞種に比べてリポソーム製剤によって十分な抗腫瘍効果を得ることができなかったのではないかと考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

- ① Abu Lila, A.S., Okada, T., Doi, Y., Ichihara, M., Ishida, T., Kiwada, H., Combination therapy with metronomic S-1 dosing and oxaliplatin-containing PEG-coated cationic liposomes in a murine colorectal tumor model: Synergy or antagonism? *Int. J. Pharm.*, 426, 263-270 (2012) (査読有)
- ② Tagami, T., Abu Lila, A.S., Matsunaga, M., Moriyoshi, N., Nakamura, H., Nakamura, K., Suzuki, T., Doi, Y., Ishida, T., Kiwada, H., Improved intratumoral delivery of PEG-coated siRNA-lipoplexes by combination with metronomic S-1 dosing in a murine solid tumor model. *Drug Deliv. Transl. Res.*, 2, 77-86 (2012) (査読有)
- ③ Nakamura, K., Abu Lila, A., Matsunaga, M., Doi, Y., Ishida, T., Kiwada, H., A double-modulation strategy in cancer treatment with a chemotherapeutic agent and siRNA. *Mol. Ther.*, 19, 2040-2047 (2011) (査読有)
- ④ Doi, Y., Okada, T., Matsumoto, H., Ichihara, M., Ishida, T., Kiwada, H., Combination therapy of metronomic S-1 dosing with oxaliplatin-containing PEG-coated liposome improves antitumor activity in a murine colorectal tumor model. *Cancer Sci.*, 101, 2470-2475 (2010) (査読有)
- ⑤ Abu Lila, A., Doi, Y., Nakamura, K., Ishida, T., Kiwada, H., Sequential administration with oxaliplatin-containing PEG-coated cationic

- liposomes promotes a significant delivery of subsequent dose into murine solid tumor. *J. Control. Release*, 142, 167-173 (2010) (査読有)
- ⑥ Abu Lila, A., Ishida, T., Kiwada, H., Targeting anticancer drugs to tumor vasculature using cationic liposomes. *Pharm. Res.*, 27, 1171-1183 (2010) (査読有)
- ⑦ Abu Lila, A., Kizuki, S., Doi, Y., Suzuki, T., Ishida, T., Kiwada, H., Oxaliplatin encapsulated in PEG-coated cationic liposomes induces significant tumor growth suppression via a dual-targeting approach in a murine solid tumor model. *J. Control. Release*, 137, 8-14 (2009) (査読有)
- ⑧ Ishida, T., Shiraga, E., Kiwada, H., Synergistic antitumor activity of metronomic dosing of cyclophosphamide in combination with doxorubicin-containing PEGylated liposomes in a murine solid tumor model. *J. Control. Release*, 134, 194-200 (2009) (査読有)
- ⑨ Abu-Lila, A, Suzuki, T., Doi, Y., Ishida, T., Kiwada, H., Oxaliplatin targeting to angiogenic vessels by PEGylated cationic liposomes suppresses the angiogenesis in a dorsal air sac mouse model. *J. Control. Release*, 134, 18-25 (2009) (査読有)
- ⑩ Abu Lila, A., Ishida, T., Kiwada, H., Recent advances in tumor vasculature targeting using liposomal drug delivery systems. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 6, 1297-1309 (2009) (査読有)

[学会発表] (計 40 件)

- ① Ishida, T., Kiwada, H., Improvement of tumor-targeting therapy with nanocarrier system by changing the tumor microenvironment, 2011 RCAA International Symposium Endogenous Ligands Modulating Anticancer Agents, Seoul, Korea, Feb. 11 (2011)
- ② 石田竜弘、際田弘志、腫瘍内微小環境変化を利用した siRNA デリバリーシステムの開発、第 32 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム (富山)、2010 年 11 月 29 日
- ③ 石田竜弘、腫瘍への siRNA デリバリーシステムの開発～効果と安全性の観点から～、第 47 回薬剤学懇談会研究討論会 (高山)、2010 年 6 月 24 日
- ④ 石田竜弘、浅井知浩、奥直人、際田弘志、Argonaute2 標的 siRNA リボプレックスを用いたがん治療戦略、学術シンポジウム 4 RNAi 医薬の展望 -From Bench to Bedside-、日本薬剤学会第 24 年会 (静岡)、2009 年 5 月 23 日
- ⑤ Ishida, T., Kiwada, H., Improvement of

tumor-targeting therapy with nanocarriers by changing the tumor microenvironment. 2009 International Symposium of the Intelligent Drug Delivery System., Korea, April 30 (2009)

[図書] (計 4 件)

- ① Abu Lila A.S., Ishida T., Kiwada, H., Cationic liposomes and tumour vasculature targeting: a therapeutic approach that has potential for solid tumours. A book chapter in *Lipid Nanocarriers in Cancer Diagnosis and Therapy*, Chapter 6, 137-168 (2011) Souto, E.B. (Ed.), i-Smithers - Creative Publishing Solutions
- ② Doi, Y., Ishida, T., Kiwada, H., Breaking the barriers to tumor-targeting via nanocarrier-based drug delivery to the tumor microenvironment. A book chapter in *Neuro-Oncology and Cancer Targeted Therapy*, Chapter 5, 141-160 (2010) Gutierrez, L.M. (Ed.), Nova Science Publishers

[その他]

ホームページ等

<http://www.tokushima-u.ac.jp/ph/faculty/labo/ykz/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

石田 竜弘 (ISHIDA TATSUHIRO)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授

研究者番号：50325271

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

際田 弘志 (KIWADA HIROSHI)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：50120184