

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21890051

研究課題名（和文） in vivo 共焦点顕微鏡システムによるドラッグデリバリーシステムの生体内評価

研究課題名（英文） Evaluation of Drug Delivery System Using Intravital Real-Time Confocal Laser Scanning Microscopy

研究代表者

松本 有 (MATSUMOTO YU)

東京大学・大学院医学系研究科・特任研究員

研究者番号：80548553

研究成果の概要（和文）：平成21年4月に新規導入したNikon A1R高速共焦点顕微鏡システムを基盤としたin vivoイメージングへの応用に取り組んだ。顕微鏡そのものの改造、小動物用マウントなど特注品の設計と改良、麻酔器や手術用実体顕微鏡など周辺機器の整備を次々と行い、in vivoイメージングに最適化したシステムを構築した。

研究成果の概要（英文）：Intravital real-time confocal laser scanning microscopy was developed based on a Nikon A1R fast-scanning confocal laser scanning microscope. Modification of the microscope, custom-designed mouse stage, anesthetic machine, and surgical stereomicroscope was integrated and optimized for intravital imaging.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,070,000	321,000	1,391,000
2010年度	970,000	291,000	1,261,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,040,000	612,000	2,652,000

研究分野：応用薬理学

科研費の分科・細目：研究活動スタート支援

キーワード：in vivo イメージング、ドラッグデリバリーシステム、ナノデバイス、共焦点顕微鏡、生体内薬物動態

1. 研究開始当初の背景

平成21年4月に新規導入したNikon A1R高速共焦点顕微鏡システムを基盤としたin vivoイメージングへの応用に取り組んだ。

2. 研究の目的

in vivo 共焦点顕微鏡システムを活用し、ドラッグデリバリーシステムの血中安定性、標的指向性、環境応答性、遺伝子発現、細胞内メカニズムなどの各項目について検討を行

った。

3. 研究の方法

顕微鏡の改造、小動物用マウントなど特注品の設計と改良、麻酔器や手術用実体顕微鏡など周辺機器の整備を次々と行い、in vivoイメージングに最適化したシステムを構築した。またモデルマウスの構築、マウスを長時間安定した麻酔をかける条件、観察対象となる臓器、組織の固定方法などの条件設定を行

い、in vivo イメージングにおける技術的な課題を解決した。

4. 研究成果

この in vivo 共焦点顕微鏡システムを活用し、ドラッグデリバリーシステムの血中安定性、標的指向性、環境応答性、遺伝子発現、細胞内メカニズムなどの各項目について検討を行った。当研究室で開発しているナノミセル型ドラッグデリバリーシステムが血中で安定に存在し、標的細胞に取り込まれた後に内包薬剤を放出する様子を画像として捉えることに成功した。またカチオン性ポリマーと DNA の複合体は血中に投与された直後から凝集し、その凝集体は次々と血小板と付着するのに対して、生体適合性ポリエチレングリコールを外殻に持つミセルは血中で凝集せず、かつ血小板とも相互作用しないことを証明した。これらの得られた成果については招待講演を含む国内外の学会で発表し、かつ論文として公表した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

1. “In Situ Quantitative Monitoring of Polyplexes and Polyplex Micelles in the Blood Circulation Using Intravital Real-Time Confocal Laser Scanning Microscopy”, Nomoto, T., Matsumoto, Y., Miyata, K., Oba, M., Fukushima, S., Nishiyama, N., Yamasoba, T., Kataoka, K., J Control Release, 151 (2), pp104-109, 2011、査読有
2. 「【透析医療と他科連携 見逃しや すい疾患を中心に】耳鼻咽喉科 高齢透析患者の平衡機能障害・難聴」、小嶋康隆、奥野妙子、松本 有、臨床透析、27 巻 2 号、pp169-174、2011、査読なし
3. “Improving Drug Potency and Efficacy by Nanocarrier-Mediated Subcellular Targeting”, Murakami, M., Cabral, H., Matsumoto, Y., Wu, S., Kano, M. R., Yamori, T., Nishiyama, N., Kataoka, K., Sci Transl Med, 3, 64ra2, 2011、査読有
4. “Direct and Instantaneous Observation of Intravenously Injected Substances Using Intravital Confocal Micro-Videography”, Matsumoto, Y., Nomoto, T., Cabral, H., Matsumoto, Y., Watanabe, S., Christie, R. J., Miyata, K., Oba, M., Ogura, T., Yamasaki, Y., Nishiyama, N., Yamasoba, T., Kataoka, K., Biomed. Opt. Express, 1 (4), pp1209-1216, 2010、査読

有

5. 「ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション～超分子ナノデバイスによる薬物・遺伝子のピンポイントデリバリー～」、松本 有、片岡一則、耳鼻咽喉科展望、53 巻 5 号、pp360-366、2010、査読なし

6. “Intranuclear FRET analysis of plasmid DNA decondensation from non-viral gene carriers,” Matsumoto, Y., Itaka, K., Yamasoba, T., Kataoka, K., J Gene Med, 11 (7), pp615-23, 2009、査読有

[学会発表] (計 30 件)

1. “Enhanced Transfection with Silica-coated Polycation-DNA Complexes”, Kanjiro Miyata, Takahiro Nomoto, Yu Matsumoto, Makoto Oba, Nobuhiro Nishiyama, Kazunori Kataoka, International Conference on Biomaterials Science 2011, Tsukuba International Congress Center, Tsukuba, Ibaraki, Japan, March 18, 2011
2. “Intravital Confocal Micro-Videography”, Yu Matsumoto, International Conference on Biomaterials Science 2011, Tsukuba International Congress Center, Tsukuba, Ibaraki, Japan, March 16, 2011
3. “DACHPt-Loaded Micelles Circumvent the Cytoplasmic Detoxification Systems and Overcome Oxaliplatin Resistance in HT29 Human Cancer Cells”, Mami Murakami, Horacio Cabral, Yu Matsumoto, Shourong Wu, Takao Yamori, Nobuhiro Nishiyama, Kazunori Kataoka, Tsukuba International Congress Center, Tsukuba, Ibaraki, Japan, March 16, 2011
4. “A Novel Light-responsive Polymeric Micelle Nanocarrier Possessing Two Compartments for the Dual Delivery System”, Takahiro Nomoto, Shigeto Fukushima, Michiaki Kumagai, Kanjiro Miyata, Yu Matsumoto, Makoto Oba, Woo-dong Jang, Nobuhiro Nishiyama, Kazunori Kataoka, International Conference on Biomaterials Science 2011, Tsukuba International Congress Center, Tsukuba, Ibaraki, Japan, March 16, 2011
5. “Supramolecular Nano-Devices for siRNA Delivery”, R. James Christie, Kanjiro Miyata, Shigeto Fukushima, Yu Matsumoto, Nobuhiro Nishiyama, Kazunori Kataoka, FIRST International Symposium Medical Innovation of 21st Century “Challenge for the State of the Art Medical System Driven by Nanobiotechnology” Hitotsubashi Memorial Hall, Chiyoda-ku,

Tokyo, Japan, January 18, 2011

6. “Development of Light-responsive Gene Delivery System Applying a Functionally Compartmentalized Nano Device”, Takahiro Nomoto, Shigeto Fukushima, Michiaki Kumagai, Kanjiro Miyata, Yu Matsumoto, Makoto Oba, Nobuhiro Nishiyama, Kazunori Kataoka, FIRST International Symposium Medical Innovation of 21st Century “Challenge for the State of the Art Medical System Driven by Nanobiotechnology” Hitotsubashi Memorial Hall, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan, January 16, 2011
7. 「有機無機ハイブリッド型核酸デリバリーキャリアの開発」、宮田完二郎、松本 有、大庭誠、野本貴大、西山伸宏、片岡一則、第 19 回ポリマー材料フォーラム、名古屋国際会議場、愛知県名古屋市、2010 年 12 月 3 日
8. 「内包薬剤のコンパートメントを制御した光応答性遺伝子キャリアの構築」、野本貴大、福島重人、熊谷康顕、宮田完二郎、松本 有、大庭誠、張祐銅、西山伸宏、片岡一則、第 32 回日本バイオマテリアル学会大会、グランドプリンスホテル広島、広島県広島市、2010 年 11 月 30 日
9. 「高速共焦点顕微鏡システムを用いたリアルタイム生体内観察」、松本 有、ニコイメーシングラボ開設 1 周年記念シンポジウム、東京大学医科学研究所、東京都港区、2010 年 11 月 15 日
10. 「初回手術の問題点をさぐる-鼓室形成術再手術例から」、奥野妙子、畑裕子、馬場美雪、松本 有、小嶋康隆、田中友佳子、第 20 回日本耳科学会総会、ひめぎんホール、愛媛県松山市、2010 年 10 月 7 日-9 日
11. 「緊張部型真珠腫とアブミ骨病変」、田中友佳子、奥野妙子、畑裕子、小嶋康隆、松本 有、第 20 回日本耳科学会総会、ひめぎんホール、愛媛県松山市、2010 年 10 月 7 日-9 日
12. 「先天性真珠腫の統計」、小嶋康隆、奥野妙子、田中友佳子、松本 有、畑裕子、井之口豪、第 20 回日本耳科学会総会、ひめぎんホール、愛媛県松山市、2010 年 10 月 7 日-9 日
13. 「シリカ被覆ポリイオンコンプレックスの調製と核酸デリバリーへの展開」、宮田完二郎、武元宏泰、野本貴大、松本 有、大庭誠、西山伸宏、片岡一則、第 59 回高分子討論会、北海道大学、北海道札幌市、2010 年 9 月 15 日
14. 「Intravital confocal microscopy による DDS 追跡」、松本 有、遺伝子・デリバリー研究会第 10 回夏期セミナー、琵琶湖ホテル、滋賀県大津市、2010 年 9 月 1 日

15. “Intravital Real-Time Confocal Microangiography”, Yu Matsumoto, Takahiro Nomoto, Horacio Cabral, Kanjiro Miyata, Makoto Oba, R. James Christie, Sumiyo Watanabe, Yoko Matsumoto, Tadayoshi Ogura, Yuichi Yamasaki, Nobuhiro Nishiyama, Tatsuya Yamasoba, Kazunori Kataoka, The Third International NanoBio Conference, ETH Zurich, Zurich, Switzerland, August 27, 2010
16. “Performance of Cell Surface Targeted Cross-linked Micelles for siRNA Delivery”, R. James Christie, Yu Matsumoto, Takahiro Nomoto, Shigeto Fukushima, Kanjiro Miyata, Nobuhiro Nishiyama, Kazunori Kataoka, The Third International NanoBio Conference, ETH Zurich, Zurich, Switzerland, August 24-27, 2010
17. “Enhanced Antitumor Activity of Proteasome Inhibitor MG132-loaded Polymeric Micelle Drug Carriers, Analyzed by In Vivo Real-Time Confocal Microangiography”, Yoko Matsumoto, Yu Matsumoto, Yuichiro Miyamoto, Horacio Cabral, Nobuhiro Nishiyama, Shunsuke Nakagawa, Tetsu Yano, Yuji Taketani, Kazunori Kataoka, The Third International NanoBio Conference, ETH Zurich, Zurich, Switzerland, August 24-27, 2010
18. “Development of advanced polymer-based nanodevices for nucleic acids delivery”, Kanjiro Miyata, Takahiro Nomoto, Hiroyasu Takemoto, Hyun Jin Kim, Yu Matsumoto, Makoto Oba, Nobuhiro Nishiyama, Kazunori Kataoka, 240th ACS National Meeting, Boston, MA, USA, August 22, 2010
19. 「ポリイオンコンプレックスのシリカコーティングと遺伝子デリバリーへの応用」、宮田完二郎、大庭誠、松本 有、野本貴大、片岡一則、第 39 回医用高分子シンポジウム、東京大学先端科学技術研究センター、東京都文京区、2010 年 7 月 26 日
20. 「高分子を基盤とする遺伝子キャリアのシリカコーティングとその機能評価」、宮田完二郎、大庭誠、松本 有、野本貴大、西山伸宏、片岡一則、第 26 回 DDS 学会学術集会、大阪国際交流センター、大阪府大阪市、2010 年 6 月 17 日
21. 「高分子ミセルを利用した細胞内薬物分布の時空間制御に基づく耐性がんの克服」、西山伸宏、村上真美、カブラルオラシオ、松本 有、片岡一則、第 26 回 DDS 学会学術集会、大阪国際交流センター、大阪府大阪市、2010 年 6 月 17 日-18 日
22. 「表層を PEG 化した光応答性三元系遺伝子ベクターの開発」、野本貴大、福島重

人、熊谷康顕、宮田完二郎、松本 有、アンワーアルニダ、堀江壮太、張祐銅、西山伸宏、片岡一則、遺伝子デリバリー研究会、北海道大学学術交流会館、北海道札幌市、2010年6月2日-3日

23. 「ABC型トリブロック共重合体を用いた光応答性遺伝子ベクターの開発」、野本貴大、福島重人、熊谷康顕、宮田完二郎、松本 有、アンワーアルニダ、堀江壮太、張祐銅、西山伸宏、片岡一則、第59回高分子年次大会、パシフィコ横浜、神奈川県横浜市、2010年5月26日-28日

24. 「細胞内環境に応答する白金錯体制がん剤内包高分子ミセルの創製」、西山伸宏、村上真美、カブラルオラシオ、松本 有、片岡一則、第59回高分子年次大会、パシフィコ横浜、神奈川県横浜市、2010年5月26日-28日

25. 「シスプラチン内包高分子ミセルによる内耳障害軽減効果」、馬場美雪、松本 有、Cabral Horacio、西山伸宏、片岡一則、山嵜達也、第111回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、仙台国際センター、宮城県仙台市、2010年5月20日

26. 「蝸牛の in vivo イメージングの試み」、松本 有、馬場美雪、山嵜達也、第19回日本耳科学会総会、京王プラザホテル、東京都新宿区、2009年10月8-10日

27. 「In vivo 共焦点顕微鏡による蝸牛の観察」、松本 有、馬場美雪、山嵜達也、平成21年度耳鼻咽喉科夏期症例検討会、東京大学山上会館、東京都文京区、2009年7月18日

28. 「In vivo 高速共焦点顕微鏡によるナノミセルの体内動態追跡」、松本 有、松本陽子、オラシオカブラル、西山伸弘、位高啓史、山嵜達也、片岡一則、遺伝子・デリバリー研究会第9回シンポジウム、大阪大学コンベンションセンター、大阪府吹田市、2009年7月9-11日

29. 「In vivo 高速共焦点顕微鏡を用いたリアルタイム DDS 体内動態追跡」、松本 有、松本陽子、中川俊介、カブラルオラシオ、西山伸弘、位高啓史、山嵜裕一、山嵜達也、片岡一則、第25回日本 DDS 学会、東京ドームホテル、東京都文京区、2009年7月3-4日

30. 「高分子ナノミセル内包抗悪性腫瘍薬の組織内取り込みに対する高速蛍光イメージングシステムを用いた in vivo リアルタイム解析」、松本陽子、中川俊介、宮本雄一郎、曾根献文、矢野 哲、武谷雄二、松本 有、Cabral Horacio、西山伸弘、片岡一則、第61回日本産科婦人科学会学術講演会、国立京都国際会館、京都府京都市、2009年4月3-5日

〔産業財産権〕

○出願状況（計2件）

1. 名称：イミノチオレイン N 置換構造を含むカチオン性高分子を用いた核酸封入高分子ミセルの調製と組織特異的核酸デリバリーへの応用

発明者：片岡一則、ロナルド ジェイムズ クリスティ、西山伸宏、宮田完二郎、福島重人、松本 有、野本貴大、加藤泰己

権利者：東京大学

種類：

番号：2011-006318

出願年月日：2011.1.14

国内外の別：国内

2. 名称：複合体微粒子およびその製造方法、ならびに該複合体微粒子を用いた薬学組成物

発明者：片岡一則、宮田完二郎、西山伸宏、大庭誠、山崎裕一、須磨知也、ノハ グダ、武元宏泰、松本 有、野本貴大

権利者：東京大学

種類：

番号：PCT/JP2011/052081

出願年月日：2011.2.2

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

1. <http://stm.sciencemag.org/content/3/64/64ra2>

2. <http://www.opticsinfobase.org/boe/abstract.cfm?uri=boe-1-4-1209>

3. http://scienceportal.jp/today/100409_art.html

4. <http://www.bmw.t.u-tokyo.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 有 (MATSUMOTO YU)

東京大学・大学院医学系研究科・特任研究員

研究者番号：21890051

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし