

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：37401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23300173

研究課題名(和文)人工細胞膜を用いるがん・エイズの臨床応用を目指した展開

研究課題名(英文)Development of research with liposomes toward clinical application for cancer and AIDS

研究代表者

松本 陽子 (MATSUMOTO, Yoko)

崇城大学・生物生命学部・教授

研究者番号：00133562

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円、(間接経費) 4,140,000円

研究成果の概要(和文)：ベシクル分子(リン脂質)とミセル分子からなるハイブリッドリポソーム(HL)のがん治療およびエイズ治療に関して以下の興味深い知見が得られた。(A) *in vitro*において、種々のがん細胞に対する顕著な増殖抑制効果が明らかになった。(B)がん細胞をターゲットとするアポトーシス誘導経路が明らかになった。(C) *in vivo*では、種々の担がんモデルマウスを用いた治療実験や体内動態試験において、腫瘍への長時間の選択的蓄積による顕著な延命効果が確認された。(D)エイズ関連リンパ腫に対する治療効果が明らかになった。HLは、疾患細胞膜をターゲットとする選択性の高い新しいがん化学療法の可能性が高い。

研究成果の概要(英文)： We have produced hybrid liposomes (HL) which can be prepared by sonication of vesicular and micellar molecules in a buffer solution. We investigated the anticancer and anti-AIDS effects of HL and following results are obtained. (A) The remarkable inhibitory effects of HL on the growth of various tumor cells were attained *in vitro*. (B) apoptotic induction pathway which targeted tumor cell membranes was observed. (C) Significantly chemotherapeutic effects were obtained using mice model of carcinoma after the treatment with HL *in vivo*. Long-term selective accumulation of fluorescent labeled HL-25 into tumor was observed in pharmacokinetics test using mice model of carcinoma. (D) therapeutic effects of treatment for the lymphoma with relation to AIDS was obtained. These findings suggest that HL should be a new type of nanomedicinal drug anti-cancer and anti-AIDS that targets refractory disease cell-membranes to trigger apoptotic cell death for various cancer cells.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学 医用生体工学・生体材料学

キーワード：癌 リポソーム エイズ アポトーシス 担がんマウス トレハロース

1. 研究開始当初の背景

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、抗がん剤含有リポソームの *in vivo* での制がん作用を Papahadjopoulos らが 1980 年に報告した。その後ドキシソルピシン含有リポソームが市販されるに至っているが、抗がん剤そのものの副作用に問題が残っている。申請者は有機溶媒を使用せず、超音波照射という簡便な水溶液調製法により、1985 年に、新しいナノ粒子として、ベシクル分子とミセル分子から成る人工細胞膜(ハイブリッドリポソーム(HL))を世界に先駆けて開発した(*J. Am. Chem. Soc.*, **107**(7), 2185-2186(1985), *J. Am. Chem. Soc.*, **110**(5), 1588-1595.(1988))。HL は、ナノ素材として極めて有用であり、HL にペプチド触媒を組み込んだ人工膜酵素による不斉加水分解反応において、L 体アミノ酸のみを優先的に加水分解する酵素機能の発現に成功している。さらに、天然由来のリン脂質と無毒性のミセル界面活性剤の素材および組成比を選択することで、サイズ、相転移温度、流動性などの膜物性をコントロールすることを可能にし、直径 100nm 以下の均一で長期間安定でナノ医療に最適新規 HL の創製を可能にした。

申請者が、新規に開発した HL は、抗がん剤を含有せず、それ自身で(1)正常細胞膜に比べ、流動性の高いがん細胞膜をターゲットとしたアポトーシス誘導によるがん増殖抑制(*Biol. Pharm. Bull.*, 20 (10), 1119-1121 (1997), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(23), 6131-6134, (2006)他, 特許第 2694701 号)、(2)担がんマウスの延命効果と安全性 (*Drug Delivery System*, 14(1), 37-42 (1999), *Int. J. Pharm.*, 315(1-2), 167-172 (2006)他)、さらに(3)再発悪性リンパ腫などの患者に対する臨床での延命効果を確認した世界に先駆けたものである (*Am. Chem. Soc. Books*, 177-189(2002))。これらの製法および特色ともに独創的で、抗がん剤なしでのリポソーム単独でがん細胞選択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と考えている。また、(4)蛍光標識 HL のがん細胞のみへの特異的蓄積は、早期のがん診断と治療を同時に可能とする新しい試薬として期待でき (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 128(22), 3251-3254 (2002))、(5)HL のみによる免疫賦活作用は、新しい免疫療法への応用に道を開くものである (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17(3), 613-616, (2007))。これら一連のがん研究は、我が国の国家戦略「がん研究の推進」に沿ったナノバイオサイエンスに根ざしたアプローチによるものであり、医療現場からの期待が高まっている。

すなわち、HL は、概念的なナノ医療 (Nanomedicine) から具体的なナノ治療 (Nanotherapy) へと発展させる段階に入っ

ている。一方、(6)エイズ感染細胞の膜流動性が高いことに着目し、HL の抗ウイルス性エイズ治療薬としての期待も高い。

以上のように HL は、難治性疾患治療への希望として医療現場および患者から強く期待されており、近未来に必須となる重要なテーマのひとつである。

2. 研究の目的

ハイブリッドリポソーム(HL)によるがん治療効果に関し、(1) *in vitro* において、がん細胞膜をターゲットとしたアポトーシス誘導の制がん機構の全容を明らかにする。(2) コンピューターシミュレーションにより、分子レベルでの膜融合プロセスを解明する。(3) *in vivo* において、種々の担がんモデルマウスを用い、治療効果と安全性を検討する。(4) 正常マウスを用いて HL の代謝系を含む体内動態を検討する。さらに、HL を用いる免疫学的研究として、(5) HL の免疫系に及ぼす影響を検討するため、免疫細胞との相互作用を *in vitro* および *in vivo* で観測する。(6) HIV およびその感染細胞に対する HL の抗ウイルス効果を観測し、新しいエイズ治療薬としての可能性を検討する。以上のように、がん治療に関して、細胞レベルおよび動物レベルでの HL の前臨床試験結果を蓄積し、不治の病とされるがん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。さらに、がん以外の難治性疾患であるエイズなどに対しても、HL のナノ治療への応用を目指す。

3. 研究の方法

(1) HL の創製および物性評価

鎖長および頭部極性基の異なる種々のリン脂質 (ホスファチジルコリン, ホスファチジルセリン, ホスファチジルエタノールアミン) および種々の中性ミセル界面活性剤 (ポリオキシエチレンアルキルエーテル) を適切な割合で混合し、緩衝水溶液中で超音波照射することにより HL を得る。動的光散乱法により粒度分布測定装置を用い、膜サイズの測定、熱分析法により示差走査型熱量計を用い、相転移温度の測定、蛍光偏光解消法により蛍光分光光度計を用い、流動性の測定を行う。

(2) がん細胞に対する *in vitro* 増殖抑制試験

培養がん細胞としてヒト B リンパ腫瘍細胞 (RAJI) ヒト T 細胞白血病細胞 (MOLT-4) 白血病細胞 (HL-60)、肺がん細胞 (RERF-LC-OK, A549) 肝臓がん細胞 (Huh-7, Hep-G2) 胃がん細胞 (GT3-TKB) 脳腫瘍 (U251) 子宮がん細胞 (HeLa) 乳がん細胞 (MDA-MB-453) を用い、種々の HL の *in vitro* での増殖抑制試験を行う。がん細胞に対する増殖抑制効果はプレートリーダー (申請) を用い、比色法により制がん効果を評価する。さらに、正常細胞 (ヒト繊維芽細胞: WI-38、ヒト肝細胞: HC) に対する毒性試験

を実施する。

(3) HLによる制がんメカニズムの解析

カスパーゼ阻害剤(アセチル-チロシル-バリニル-アルデヒド、アセチル-アスパチル-グルタミル-バリニル-アスパル-アルデヒドなど)を用い、HLによる種々の腫瘍細胞のアポトーシス誘導の有無をDNAのゲル電気泳動法およびフローサイトメーターにより調べ、カスパーゼカスケードを明らかにする。HLのアポトーシス誘導経路を明確にする。とくに、ミトコンドリアの関与の可能性が高く、ミトコンドリア膜電位差を蛍光プローブを用いてフローサイトメーターにより測定する。又、チトクロムCの検出によりカスパーゼ9が活性化される経路をチトクロムC特異的な抗体を用いてウエスタンブロット法により確認する。アポトーシス制御因子(p53, Bcl-2, Baxなど)に対する抗体を用い、免疫染色法によりフローサイトメーターにより各アポトーシス誘導因子の検出を試みる。これらのデータを蓄積し、HL単独の新しいがん増殖抑制機構を確立する。

(4)がん細胞膜をターゲットとするHLの作用機序とバイオイメージング

がん細胞の膜をターゲットとするHLの新しい治療戦略は、がんの生物物理化学的な特徴を踏まえることが肝要であり、コンピューター科学も含む他の学問分野との協調的発展が望まれる。以下に研究計画を示す。蛍光偏光解消法による種々のがん細胞膜と正常細胞に対する膜流動性と酵素活性測定法によるHLの細胞増殖抑制効果の相関関係を検証する。HL融合前後のがん細胞膜の流動性の経時変化を蛍光偏光解消法により解析する。全反射顕微鏡を用い、種々のがん細胞と正常細胞に対するがん細胞膜への融合・蓄積のバイオイメージングを行う。全反射顕微鏡および共焦点レーザー顕微鏡により、HL融合前後のがん細胞膜の脂質ドメイン(ラフト)形成のイメージングを行う。

(5)アポトーシス誘導シグナル伝達の解析

HLによるアポトーシス誘導のシグナル伝達におけるカスパーゼカスケードを検討する。AFC(7-アミノ-4-トリフルオロクマリン)修飾蛍光基質として、Ac(アセチル)-DEVD(アスパラギン酸-グルタミン酸-バリン-アスパラギン酸)-AFC、Ac-IETD(イソロイシン-グルタミン酸-スレオニン-アスパラギン酸)-AFC、Ac-LEHD(ロイシン-グルタミン酸-ヒスチジン-アスパラギン酸)-AFCを用い、カスパーゼ3、8および9の活性を蛍光プレートリーダーで測定する。ミトコンドリア経路については、Bid(BH3-interacting domain death agonist)の活性化を詳細に検討する。最下流のカスパーゼ3経路後のPARP(ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ)分解についてウエスタンブロット法で測定する。HLが腫瘍細胞に融合・蓄積後アポトーシスシグナル伝達する際の膜タンパ

クの関与について、免疫沈降法およびウエスタンブロット法で検討する。さらに、FasおよびFADDに引き続きカスパーゼ8の応答を同様にウエスタンブロット法で経時的に測定する。

(6)HLを用いる制がんメカニズムの全容解明

HLが、がん細胞のみに融合・蓄積し、膜タンパク(FADDなど)カスパーゼカスケード、ミトコンドリアなどの関与を明確にし、アポトーシス誘導シグナル伝達の全容を解明する。HLが、正常細胞の免疫活性を向上させるメカニズムを明確にする。以上のように、がん細胞に対するアポトーシス誘導と、正常細胞に対する免疫賦活の双方が相乗的にがん治療に関与している可能性を明らかにする。

(7)in vivoでのアポトーシス誘導の画像解析

細胞のアポトーシス誘導を組織内で検出する方法であるTUNEL法を用い、HL投与後の、in vivoでの腫瘍の組織からマイクロームで組織切片を作成し、TUNEL染色を行う。同様にコントロールとして未治療の腫瘍組織をTUNEL染色し、ともに共焦点レーザー顕微鏡および実体顕微鏡で比較観察する。

(8)担がんマウスを用いた治療実験

急性リンパ性白血病(acute lymphoblastic leukemia: ALL, MOLT-4)細胞を皮下に移植したALLモデルマウスに対して、抗がん剤を含まないHLのみで静脈内治療を行い、腫瘍体積腫瘍体積および重量により治療効果を検討する。さらに、MOLT-4細胞を腹腔内に移植して、腹膜播種ALLモデルマウスを作成し、HLの腹腔内投与後、腹水測定および生存率により治療効果を検討する。

転移性が非常に高いマウス骨肉腫(LM8)細胞をマウスの皮下に移植し、肺転移モデルマウスを作成する。HLの静脈内投与後、麻酔下で肺および皮下腫瘍を取り出し、相対的組織重量を測定する。肺および皮下腫瘍の組織切片を作成し、ヘマトキシリン-エオシン染色により、HLの原発腫瘍からのLM8細胞の浸潤および肺転移の抑制効果を組織学的に解析する。

ヒト大腸がん細胞(HCT-116)を脾臓に移植して作成した大腸がん(CRC)の肝転移モデルマウスに対し、HLを所定期間静脈内投与する。治療後に麻酔下で肝臓を摘出し、相対的肝臓重量を測定する。肝臓の組織切片を作成し、ヘマトキシリン-エオシン染色および免疫染色による組織学的分析治療効果を検討する。さらに、HL投与によるCRC肝転移モデルマウスの延命効果を調べる。

(9)担がんマウスを用いた体内動態試験

蛍光脂質として1-パルミトイル-2-[12-(7-ニトロ-2-1,3-ベンゾキシアジアゾール-4-イル)-アミノ]ドデカノイル]-sn-グリセロ-3-ホスフォコリンなど、リン脂質としてアシル鎖長の

異なるホスファチジルコリンなど、ミセル分子としてポリオキシエチレンアルキルエーテルなどを用い、HL を超音波照射器より一定出力、時間、温度で超音波を照射し、蛍光脂質標識 HL を調製する。動的光散乱法により、粒径分布測定装置を用いて膜サイズを測定し、安定性を確認する。担がんマウスに蛍光脂質標識 HL を投与し、HL の体内動態を詳細に観測する。すなわち、マウスに蛍光脂質標識 HL を静脈投与後、所定時間に解剖し、組織切片を作成する。各組織切片を共焦点レーザー顕微鏡で観察し、代謝および蓄積に関する知見を得る。

(10) リウマチに対する in vitro および in vivo 治療試験

ヒトリウマチ（滑膜）細胞を用い、HL の in vitro での増殖抑制試験およびアポトーシス誘導の解析を行う。さらに、正常滑膜細胞に対する毒性試験を実施する。in vivo におけるリウマチモデルマウスとして、ヒトリウマチ同様の炎症性細胞の浸入、パンス形成と新血管形成を伴う滑膜細胞増殖が見られる SKG マウスおよびコラーゲン誘導関節炎(CIA)マウスを用いて HL の治療効果を検討する。HL は、マウスの尾静脈から反復投与し、治療効果の判定は、関節腫脹および関節変形などの肉眼的観察、リウマチスコア法および組織切片観察により検討する。

4. 研究成果

(1) 急性リンパ性白血病(acute lympho-blastic leukemia: ALL)モデルマウスに対する HL-25 の治療効果を検討した。超音波処理によって調製した HL-25 は、膜直径約 50nm で 3 週以上均一に保たれた。皮下にヒト ALL(MOLT-4)細胞を移植した ALL モデルマウスに対して、抗がん剤を含まない HL-25 のみで静脈内治療したところ、腫瘍体積の著しい減少が明らかになった。HL-25 で治療した ALL モデルマウスの腫瘍を TUNEL 方により観察したところ、アポトーシス誘導が確認された。MOLT-4 細胞を腹腔内移植した ALL モデルマウスに対する HL-25 の治療実験において、400%以上の長期にわたる顕著な生存率が得られた。(International Journal of Pharmaceutics, 406, 173 (2011))

(2) 異常増殖する患者由来のリウマチ（滑膜）細胞（HFLS-RA）に対するハイブリッドリポソーム（HL）の増殖抑制効果およびリウマチモデルマウスに対する HL-23 の治療効果を検討した。in vitro において、HFLS-RA 細胞に対する増殖抑制試験から、HL の顕著な増殖抑制効果が明らかになった。関節炎自然発症モデルである SKG マウスに対する HL の治療実験において、未治療群では、手指関節の腫れと関節の変形がみられたが、HL 治療群においては関節の炎症は見られず、リウマチに特徴的な手指の腫れや関節の変形を抑制する基礎的知見が得られた。(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21, 207 (2011))

(3) カチオン性脂質含有ハイブリッドリポソーム(HL)のヒト大腸がん (HCT116) 細胞に対する増殖抑制効果と制がんメカニズムを in vitro で検討した。カチオン性脂質含有 HL は HCT116 細胞の細胞膜に融合してアポトーシスを誘導し、増殖を著しく抑制することが明らかとなった。(Biological and Pharmaceutical Bulletin, 35, 2097 (2012))

(4) HL のヒト大腸がん (CRC) の肝転移モデルマウスに対する治療効果を in vivo で検討したところ、アポトーシス誘導による治療および延命効果が明らかとなった。さらに、蛍光ラベルした HL-25 を用いた体内動態試験において、腫瘍部位への長時間の選択的蓄積が明らかとなった。(European Journal of Medicinal Chemistry, 57, 143 (2013))

(5) 成人 T 細胞白血病 (ATLL, MT-4) 細胞の肝転移モデルマウスに対する治療効果を検討した。肝臓重量測定、HE 染色および免疫染色 (CD4, CD25) による組織学的解析において HL-25 の静脈投与により、肝臓での MT-4 細胞増殖を顕著に抑制することが明確となった。さらに、顕著な延命効果 ($p < 0.01$)、が明らかとなった。(Nano Bulletin, 1, 120105 (2012))

(6) HL-23 のマウス骨肉種 (LM8) 細胞の肺転移に対する治療効果を in vitro および in vivo で検討した。in vitro において、HL-23 は LM8 細胞の仮足形成を阻害し、遊走・浸潤を抑制することが確認された。in vivo における LM8 細胞の肺転移モデルマウスに対する HL-23 の静脈投与により、原発巣からの浸潤をアポトーシス誘導により抑止し、肺への転移を著しく減少させることを明らかにした。(Cancer Medicine, 2, 267 (2013))

(7) リン脂質 (DMPC)、トレハロース活性物質 (DMTre) から成るリポソーム (DMTre) のヒト大腸がん (HCT116) および胃がん (MKN45) 細胞の増殖に対する抑制性効果を in vitro で検討した。DMTre は、HCT116 および MKN45 細胞の増殖を顕著に抑制した。一方、正常細胞には、影響を及ぼさなかった。DMTre の固定水層は、DMPC リポソームより大きく、用量依存的な増加が確認された。DMTre は、カスパーズ 8,9,3 を活性化してアポトーシスを誘導することが、フローサイトメトリーにより明らかになった。また、ミトコンドリアからチトクロム c の放出および Bax の活性化が観測された。(Biological and Pharmaceutical Bulletin, 36, 1258 (2013))

(8) DMPC、PEG 系界面活性剤 ($C_{12}(EO)_{21}$) およびカチオン性脂質 (2C14ECI) からなるハイブリッドリポソーム(HL)のヒト大腸がん (HCT116) の肝転移モデルマウスに対する治療効果を検討し、以下に示す新しい知見が得られた。カチオン性脂質含有 HL の静注により、大腸がん肝転移モデルマウスに対する治療効果が得られた。組織学的解析により、カチオン性脂質含有 HL で治療した肝転移モデルマウスの肝臓内の腫瘍部分で、アポトーシ

ス誘導が確認された。(*Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **3**, 498 (2014))

(9) HL のヒト非小細胞肺癌(NSCLC) 細胞に対する制がん機構について検討した。HL は、NSCLC 細胞に対して、細胞周期をG0/G1 期で停止し、アポトーシスを誘導する制がん効果を明らかにした。HL は、サイクリン依存キナーゼ阻害因子であるp21WAF1/CIP1 および p27 KIP1 を誘導し、サイクリン D1 および E の発現を抑制した。HL は、リン酸化 Akt の活性を時間・濃度依存に阻害することを示した。(*Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis*, **5**, 157-1-6 (2014))

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 18 件)

Y. Komizu, M. Yukihara, Y. Matsumoto, R. Ueoka, Cell cycle arrest by hybrid liposomes for human lung carcinoma cells, *J. Carcinog. Mutagen.*, **5**, 157-1-6(査読有) (2014).
(DOI: 10.4172/2157-2518.1000157)

H. Ichihara, M. Hino, R. Ueoka, Y. Matsumoto, Therapeutic effects of cationic hybrid liposomes on the hepatic metastasis of colon carcinoma along with apoptosis in vivo, *Biol. Pharm. Bull.*, **37**, 498-503 (査読有) (2014).
(DOI: 10.1248/bpb.b13-00764)

Y. Matsumoto, E. Cao, R. Ueoka, Novel liposomes composed of dimyristoyl-phosphatidylcholine and trehalose surfactants inhibit the growth of tumor cells along with apoptosis, *Biol. Pharm. Bull.*, **36**, 1258-1262 (査読有) (2013).
(DOI: 10.1248/bpb.b13-00266)

H. Kitajima, Y. Komizu, H. Ichihara, K. Goto, R. Ueoka, Hybrid liposomes inhibit tumor growth and lung metastasis of murine osteosarcoma cells, *Cancer Med.*, **2**, 267-278 (査読有) (2013).
(DOI: 10.1002/cam4.67)

Y. Komizu, M. Yukihara, T. Ueoka, H. Ichihara, Y. Matsumoto, S. Okada, R. Ueoka, Therapeutic effects of hybrid liposomes for mouse models of adult T-cell leukemia/lymphoma in vivo, *Nano Bull.*, (査読有) **1**, 120105-1-4 (2012).

H. Ichihara, M. Hino, M. Umebayashi, Y. Matsumoto, R. Ueoka, Intravenous injection of hybrid liposomes suppresses the liver metastases in xenograft mouse models of colorectal cancer in vivo, *Eur. J. Med. Chem.*, (査読有) **57**, 143-148 (2012).
(DOI: 10.1016/j.ejmech.2012.08.040)

M. Hino, H. Ichihara, Y. Matsumoto, R. Ueoka, Anti-tumor effects of cationic hybrid

liposomes against colon carcinoma along with apoptosis in vitro, *Biol. Pharm. Bull.*, (査読有) **35**, 1213-1215 (2012).

(DOI: 10.1248/bpb.b12-00633)

H. Ichihara, M. Hino, T. Makizono, M. Umebayashi, Y. Matsumoto, R. Ueoka, Inhibitory effects of hybrid liposomes on the growth of synoviocyte causing rheumatoid arthritis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (査読有) **21**, 207-210 (2011).

(DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.11.035)

H. Ichihara, J. Ueno, M. Umebayashi, Y. Matsumoto, R. Ueoka, Chemotherapy with hybrid liposomes for acute lymphatic leukemia leading to apoptosis in vivo, *Int J Pharm.*, (査読有) **406**, 173-178 (2011).

(DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.12.041)

R. Ueoka, Y. Matsumoto, K. Goto, H. Ichihara, Y. Komizu, Membrane Targeted Chemotherapy with Hybrid Liposomes for Tumor Cells Leading to Apoptosis, *Curr. Pharm. Des.*, (査読有) **17**, 1709-1719 (2011).

(DOI: 10.2174/138161211796355128)

[学会発表](計 37 件)

【Invited Speaker】Y. Matsumoto
「Anti-tumor effects of cationic liposomes against tumor cells along with apoptosis」
2013 年 11 月 8 日, 7th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2013) (福岡県北九州市九州工業大学).

【Invited Speaker】Y. Matsumoto
「Anti-tumor effects of cationic liposomes against tumor cells along with apoptosis」
2013 年 8 月 27 日, The 3rd Sojo-UTP Joint Seminar on Nano & Bio (熊本県熊本市崇城大学).

【招待講演】松本陽子「化学工学会女性賞受賞講演 -リポソームによるがん治療」
2013 年 3 月 18 日, 化学工学会第 78 年会(大阪府大阪市大阪大学).

【Invited Speaker】Y. Matsumoto
「Membrane-targeted therapy with hybrid liposomes leading to apoptosis」
2012 年 3 月 16 日, 5th International Symposium on Nanomedicine (愛知県名古屋市名古屋大学).

【Invited Speaker】R. Ueoka, Y. Matsumoto
「Membrane-targeted nanotherapy with hybrid liposomes for cancer cells leading to apoptosis」
2012 年 2 月 14 日, The International Conference on Statistical Mechanics of Liquids: From Water to Biomolecules (愛知県岡崎市分子科学研究所).

【Invited Speaker】Y. Matsumoto,
「Membrane-targeted therapy with hybrid liposomes in Relation to fluctuation and apoptosis」
2012 年 1 月 8 日, The 5th Open

Symposium of “Molecular Science of
Fluctuation Toward Biological Functions”
(奈良県奈良市東大寺総合文化センタ
ー).

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.life.sojo-u.ac.jp/biomed/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

松本 陽子 (MATSUMOTO, Yoko)

崇城大学・生物生命学部・教授

研究者番号：00133562

(2)研究分担者

後藤 浩一 (GOTO, Koichi)

崇城大学・生物生命学部・教授

研究者番号：30279377

市原 英明 (ICHIHARA, Hideaki)

崇城大学・生物生命学部・准教授

研究者番号：70369114