

No.	11
論文タイトル (英文)	Structural Effects on the Biodistribution and Positron Emission Tomography (PET) Imaging of Well-Defined $^{64}\text{Cu}$ -Labeled Nanoparticles Comprised of Amphiphilic Block Graft Copolymers
論文タイトル (和文)	$^{64}\text{Cu}$ をロードしたナノ粒子の体内分布およびPETイメージングに与える分子構造の効果
著者・所属論文	Eric D. Pressly, <sup>†</sup> · Raffaella Rossin, <sup>‡</sup> · Aviv Hagooley, <sup>‡</sup> Ken-ichi Fukukawa, <sup>†</sup> Benjamin W. Messmore, <sup>†</sup> Michael J. Welch, <sup>*‡</sup> § Karen L. Wooley, <sup>*‡</sup> § Matthew S. Lamm, <sup> </sup> Rohan A. Hule, <sup> </sup> Darrin J. Pochan, <sup> </sup> and Craig J. Hawker, <sup>*†</sup> Materials Research Laboratory, Departments of Chemistry, Biochemistry and Materials, University of California, Santa Barbara, California 93106, Divisions of Chemistry and Radiological Sciences, Washington University, St. Louis, Missouri 63110, and Materials Science and Engineering, University of Delaware, Newark, Delaware 19716
雑誌名・Noなど	Biomacromolecules Vol. 8, pp. 3126-3134 (2007)
注目理由・コメント	メタクリル酸メチルを主鎖とし( $^{64}\text{Cu}^{2+}$ を錯化するためのDOTA部を含む)、ポリエチレングリコール(PEG)をグラフトしたポリマーを合成した。これは水中で主鎖をコア、PEGをシェルとするミセルを形成した。PEGの長さ(1.1, 2, 3 kDa)に依存して、ミセルの粒径は変化した(PEGが長いほど大きくなる)。ミセルをマウスに尾静脈注射して体内動態を調べたところ、PEGが長いほど血中滞留性が高かった。また、肝臓への取り込みはPEGが短いほど高まった。ミセルから高分子鎖が解離することが可能であるため、長時間後には、尿中へ排出されることが分かった。ミセルをマウスのPET測定に適用したところ、PEG鎖長に依存した体内動態を追跡することができた。
今後の展望	PEGの鎖長に依存して、ミセルの体内動態がある程度制御できることが分かった。 $^{64}\text{Cu}$ はPETに有効な核種として注目されており、またミセルのコアには薬物を内包することも可能であることから、DDSとPETを組み合わせた低侵襲治療に適していると考えられる。ミセルへのアクティブターゲティング能の付与により、より高次のターゲティングも可能と考えられる。
その他	アブストラクトは下記から閲覧可能 <a href="http://pubs.acs.org/cgi-bin/abstract.cgi/bomaf6/2007/8/i10/abs/bm700541e.htmlHWCIT">http://pubs.acs.org/cgi-bin/abstract.cgi/bomaf6/2007/8/i10/abs/bm700541e.htmlHWCIT</a>

No.	12
論文タイトル (英文)	Positron emission tomography (PET) imaging of neuroblastoma and melanoma with $^{64}\text{Cu}$ -SarAr immunoconjugates
論文タイトル (和文)	$^{64}\text{Cu}$ 錯体と抗体の複合体を用いる神経芽腫および黒色腫のPETイメージング
著者・所属論文	Stephan D. Voss <sup>*†</sup> , Suzanne V. Smith <sup>‡</sup> , Nadine DiBartolo <sup>‡</sup> , Lacey J. McIntosh §, Erika M. Cyr §, Ali A. Bonab §, Jason L. J. Dearling <sup>*</sup> , Edward A. Carter §, Alan J. Fischman §, S. Ted Treves <sup>*</sup> , Stephen D. Gillies <sup>..</sup> , Alan M. Sargeson <sup>†**</sup> , James S. Huston <sup>..</sup> , and Alan B. Packard <sup>*†</sup> <sup>*</sup> Department of Radiology and Division of Nuclear Medicine, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School, 300 Longwood Avenue, Boston, MA 02115; <sup>‡</sup> Australian National Science and Technology Organization (ANSTO), New Illawarra Road, PMB1, Menai, New South Wales 2234, Australia; § Division of Nuclear Medicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, 55 Fruit Street, Boston, MA 02114; <sup>..</sup> Lexigen Research Center, EMD-Serono, 45A Middlesex Turnpike, Billerica, MA 01821-3936; and <sup>**</sup> Research School of Chemistry, Australian National University, Canberra ACT
雑誌名・Noなど	Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America, Vol. 104, pp. 17489-17493 (2007)
注目理由・コメント	$^{64}\text{Cu}^{2+}$ はPETおよび放射線治療のための有用な核種と認識されていたが、生体内でこれと安定な錯体を作る配位子の開発が律速となっていた。著者らは最近、生体内でも解離することのない安定な配位子(Sar)をターゲティング分子である抗体(抗GD抗体)に修飾することで神経芽腫および黒色腫のPETイメージングを行った。マウスにこれらの腫瘍を担持させ、尾静脈注射によりラベル化抗体を投与したところ、高いコントラストで腫瘍がPET造影できることがわかった。コントロールとして用いたGD2を発現していない前立腺腫瘍ではラベル化抗体は蓄積しなかった。
今後の展望	Fv領域のみを用いることにより、造影後のクリアランスを改善することができると考えられる。錯体は高い安定度を持つため、 $^{67}\text{Cu}$ を用いた放射線治療へ適用できる可能性がある。
その他	アブストラクトは下記から閲覧可能 <a href="http://www.pnas.org/cgi/content/abstract/104/44/17489">http://www.pnas.org/cgi/content/abstract/104/44/17489</a>



No.	15
論文タイトル (英文)	Field-cycled PEDRI imaging of free radicals with detection at 450 mT
論文タイトル (和文)	無侵襲フリーラジカル画像化手法
著者・所属論文	David J. Lurie, , Gareth R. Davies, Margaret A. Foster and James M.S. Hutchison Department of Bio-Medical Physics and Bio-Engineering, University of Aberdeen, Foresterhill, Aberdeen AB25 2ZD, UK.
雑誌名・Noなど	Magnetic Resonance Imaging. 2005 Feb;23(2):175-81
注目理由・コメント	これまでのフリーラジカル画像化手法は、対象の線幅に大きく依存する電子スピン共鳴画像化法が主流であり、その空間解像度に制限を生じていた。本手法は、十分に狭線幅であるプロトンを通して間接的に生体内のフリーラジカルを画像化可能であり、疾患モデル動物の無侵襲画像化解析等に有用であると思われる。
今後の展望	オーバーハウザー効果誘起～高解像度MRI撮像の為に、磁場強度を数mT～450mTの間で高速(数十ms程度)に切り替えており、切り替えに起因する強力な渦電流の解決が必要である。また、オーバーハウザー効果の誘起に、生体に高周波を印加するが、SAR等の問題により全身へ一度に照射することが困難である。従って、部分的にフリーラジカル観察可能な部分照射コイル等の開発が望まれている。
その他	-

No.	16
論文タイトル (英文)	Development of 17O NMR approach for fast imaging of cerebral metabolic rate of oxygen in rat brain at high field
論文タイトル (和文)	高磁場装置を用いたラット脳の17O標識物高速画像化法の開発
著者・所属論文	Xiao-Hong Zhu, Yi Zhang, Run-Xia Tian, Hao Lei, Nanyin Zhang, Hellmut Merkle, Kamil Ugurbil, and Wei Chen Center for Magnetic resonance Research, Department of Radiology, University of Minnesota Medical School, 2021 6th Street SE, Minneapolis, MN 55455.
雑誌名・Noなど	Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Oct 1;99(20):13194-9. Epub 2002 Sep 19.
注目理由・コメント	生体に必須の物質である水、酸素をモニタリングし代謝過程等を研究することは非常に重要である。しかし、PETと15Oを用いた研究では、15Oヘモグロビンであるかどうかを識別できない。一方17Oは四重極子であり、緩和時間、測定感度に難があったが、超高磁場MRIを用いることによりin vivoでの応用が視野に入ってきた。本研究では17Oを用い、ラット脳において代謝速度の算出をしている。
今後の展望	17Oは四重極子であり緩和速度が速く解像度向上が困難である。一方で、固体NMR等で用いられている ConstantTimeImaging法等は、早い緩和速度を考慮しており、これらの手法と組み合わせることさらなる解像度向上が望まれると考えられる。
その他	-

No.	17
論文タイトル (英文)	MRI of the Lungs Using Hyperpolarized Noble Gases
論文タイトル (和文)	超偏極希ガスをを用いた肺のMRI撮像
著者・所属論文	Harald E. Möller, <sup>1*</sup> X. Josette Chen, <sup>2</sup> Brian Saam, <sup>3</sup> Klaus D. Hagspiel, <sup>4</sup> G. Allan Johnson, <sup>5</sup> Talissa A. Altes, <sup>4</sup> Eduard E. de Lange, <sup>4</sup> and Hans-Ulrich Kauczor <sup>6</sup> <sup>1</sup> Max-Planck-Institut für neuropsychologische Forschung, Leipzig, Germany.
雑誌名・Noなど	Magn Reson Med. 2002 Jun;47(6):1029-51.
注目理由・コメント	肺の病変診断は、主にレントゲン、X線CT等が用いられてきた。しかし、その多くが空気である肺は病巣等の明確な診断が困難であった。一方、禁制遷移を用いた超偏極Xeガスは、気体でありながら高い信号強度を示し、非常に長い緩和時間が特徴的である。本手法を用いた肺画像化は、これまで定量的評価法が確立されていなかった肺の病変診断において極めて有用である。本研究では、超偏極Xeガスを実際に臨床応用し、肺疾患の機能的評価を行っている。
今後の展望	超偏極XeガスMRIは有用ではあるが、超偏極Xeガスの製造難度が高いこと、また低S/N比から分子環境解析に有用なMRSを実施できない点の改善が望まれる。これらの改善により、肺疾患の形態的な解析だけでなく、創薬における代謝解析等に応用が期待される。
その他	-

No.	18
論文タイトル (英文)	Micromesla MRI with a superconducting quantum interface device
論文タイトル (和文)	超伝導量子干渉計(SQUID)を用いたマイクロテスラ強度MRI
著者・所属論文	Robert McDermott*†, SeungKyun Lee*†, Bennie ten Haken*† §, Andreas H. Trabesinger*, Alexander Pines*, and John Clarke*† †To whom correspondence should be sent at the present address: National Institute of Standards and Technology, Division 817, 325 Broadway, Boulder, CO 80305. E-mail: robertm@boulder.nist.gov. § Present address: University of Twente, 7500 AE Enschede, The Netherlands. Present address: Laboratory of Physical Chemistry, Eidgenössische Technische Hochschule, CH-8093 Zurich, Switzerland.
雑誌名・Noなど	Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 May 25;101(21):7857-61. Epub 2004 May 12.
注目理由・コメント	MRIの検出感度は、主に磁場強度・Rfコイルの性能等に依存して決定される。本研究ではRfコイルと信号増幅に関わるプリアンプ部に超伝導量子干渉計(SQUID)を用いることで、受信感度を大幅に改善し、マイクロテスラという地磁気程度の磁場強度でMRI撮像を得ることを可能とした。
今後の展望	MRIでは用いる磁場強度が小さいほど、移動する磁性物からの外乱を受けやすい。このことから、マイクロテスラ程度の臨床MRIという応用は考えにくい。数百mT程度のオープン型MRIの受信感度を飛躍的に向上させることが期待でき、将来の低侵襲医療機器の基礎的技術として有用と考えられる。
その他	-

No.	19
論文タイトル (英文)	Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation
論文タイトル (和文)	血液酸素濃度依存のコントラストを得る脳MRI
著者・所属論文	S. OGAWA, T. M. LEE, A. R. KAY, AND D. W. TANK Biophysics Research Department, AT&T Bell Laboratories, Murray Hill, NJ 07974
雑誌名・Noなど	Proc Natl Acad Sci U S A. 1990 Dec;87(24):9868-72
注目理由・コメント	脳内の酸素濃度等を知ることは、脳機能研究、代謝研究等において非常に重要である。これまで、脳内の酸素濃度を得るには、脳内に酸素電極を設置する必要があり、侵襲性等から正確な脳機能評価に疑問が少なからずあった。本研究では、脳の活動領域の酸素消費量が、血液中より供給される酸素量よりも少ないこと(酸素が余る)を利用し、その周囲にて観測される緩和時間の変化を画像化し、脳内の酸素濃度を得ることに成功している。
今後の展望	BOLD(Blood Oxygen Level Dependent)効果は、高磁場であるほどコントラストが強くなるため、数T程度の高磁場機の開発が望まれている。また、緩和時間の変化が僅かであるため、得られる画像解像度が高くないという問題点もある。この改善には、磁化率コントラストを最大化する新たなパルスシーケンス、データ処理アルゴリズムの開発が求められている。
その他	-

No.	20
論文タイトル (英文)	Fast EPR imaging at 300MHz using spinning magnetic field gradients
論文タイトル (和文)	回転勾配磁場を用いた300MHz ESR画像化法
著者・所属論文	Yuanmu Deng, Guanglong He, Sergy Petryakov, Periannan Kuppusamy, and Jay L. Zweier* Center for Biomedical EPR Spectroscopy and Imaging, The Davis Heart and Lung Research Institute, and The Division of Cardiovascular Medicine, The Department of Internal Medicine, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, OH 43210, USA
雑誌名・Noなど	J Magn Reson. 2004 Jun;168(2):220-7
注目理由・コメント	電子スピン共鳴画像化法は、生体内のフリーラジカルを無侵襲的に解析することができ、種々のストレス疾患の解析に有用である。しかし、スピン緩和時間の短さからMRIで用いられるパルス法を用いることができない。このため、原理的に撮像時間が長いという問題点が存在している。本研究は、スペクトル情報取得用の磁場掃引の代わりに、傾斜磁場を高速に変化させることで、撮像時間の短縮に成功している。
今後の展望	傾斜磁場を高速に変化させることは、スペクトル情報取得用の磁場掃引と同様に、周囲に渦電流を生じ画像品質の劣化へと繋がる。本研究の発展には、渦電流損失の小さい素材の開発も急務となっている。
その他	-

No.	21
論文タイトル (英文)	Optical detection of transition metal ion electron paramagnetic resonance by coherent Raman spectroscopy
論文タイトル (和文)	コヒーレント・ラマン散乱分光法による光学検出EPR法
著者・所属論文	Stephen J. Bingham a, Dieter Suter a, Arthur Schweiger b, Andrew J. Thomson c a Fachbereich Physik, Universität Dortmund, 44221 Dortmund, Germany b Laboratorium für Physikalische Chemie, Eidgenössische Technische Hochschule, 8092 Zürich, Switzerland c Centre for Metalloprotein Spectroscopy and Biology, School of Chemical Sciences, University of East Anglia, Norwich NR4 7TJ, UK
雑誌名・Noなど	J Biol Inorg Chem. 2000 Feb;5(1):30-5.
注目理由・コメント	EPRはフリーラジカルを直接検出できる唯一の手法であるが、マイクロ波を用い電氣的に検出を行っているため、外乱(ノイズ)の低減が困難である。一方で、光学励起、ラマン散乱放出を検出する光学検出EPR法(Optically Detected EPR)は、スピンの検出に光学系を用いるため電氣的検出と比較して、大幅にノイズの低減が期待できる。その検出感度は、通常のX-Band EPRが $10^9$ spin程度であるのに対し、 $10^7$ spinと100倍程度の違いがある。
今後の展望	ODEPRでは、数百nmの波長を持つレーザーを用いるが、現在結晶のような小さなサンプルしか使用できない点、ラマン散乱を用いているが、一方向からしか検出していないため感度向上が十分でないという点がある。近赤外の領域ならば、数mm程度の生体透過を確保できるので、今後は生体試料への応用が期待される。
その他	-

No.	22
論文タイトル (英文)	Hyperpolarized water as an authentic magnetic resonance imaging contrast agent.
論文タイトル (和文)	過分極水をMR造影剤として使用する画像化法
著者・所属論文	Evan R. McCarney*†, Brandon D. Armstrong §, Mark D. Lingwood*, and Songi Han*† Departments of *Chemistry and Biochemistry and § Physics and †Materials Research Laboratory, University of California, Santa Barbara, CA 93106
雑誌名・Noなど	Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Feb 6;104(6):1754-9. Epub 2007 Jan 30.
注目理由・コメント	通常MR造影剤は、Gd等の常磁性物質を用いて造影剤周囲の緩和時間を変化させることにより、コントラスト差を強調させている。しかし、「造影剤」が存在することは、少なくとも生理的状态ではなく、臨床応用の際はアレルギー等の危険も持ち合わせている。一方で、過分極機(Hyperpolarizer)は、緩和時間の制限こそあれ信号強度の増大と位相反転という特徴を併せ持つ。本研究では、過分極操作に必要なラジカルを粒子表面に「固定」することで、溶媒のみを過分極させることができる手法を開発し、過分極させた水の画像化に成功している。
今後の展望	MR等で必須の要素である「造影」を造影剤無しで実現可能であり、早い臨床応用が期待される。しかし、キレートされた生理食塩水を用いた場合においても、緩和時間は数秒程度であり、なおかつ血流へ投与すると鉄イオン等によりさらに緩和時間が短縮されると考えられる。幅広い臨床応用を得るためにも、緩和時間が長い $^{13}$ C炭素等への展開が期待される。
その他	-

No.	23
論文タイトル (英文)	Rapid synthesis of gold nanorods by the combination of chemical reduction and photoirradiation processes; morphological changes depending on the growing processes
論文タイトル (和文)	-
著者・所属論文	Niidome Y, Nishioka K, Kawasaki H, Yamada S, Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyushu University, Hakozaki, Fukuoka 812-8581, Japan.
雑誌名・Noなど	Chem Commun (Camb). 2003;2376-2377
注目理由・コメント	近赤外領域はヘムタンパク質などの生体成分のもつ吸収領域(<650 nm)と水の吸収領域(>1,000 nm)の間に相当するため、生体への浸透性に優れ、体外からの光刺激あるいは体内発光のセンシングに用いられる領域として期待されている。本論文はこの近赤外領域(750~1,100 nm)に強いプラズモン吸収をもつ金ナノロッドのポリエチレングリコール修飾に成功し、マウス静脈に投与後、長時間の血中安定滞留を実現した。
今後の展望	金ナノロッドは近赤外領域の光が照射されると、その光エネルギーが熱エネルギーに変換され、発熱する。この光刺激による限定的な発熱が低侵襲医療のマテリアルとなる可能性が高い。体外からの近赤外光照射による局所的組織障害あるいは薬物放出、さらには病変部位のイメージングに応用することが可能である。金ナノロッドの可視化が今後の課題となってくる。
その他	-

No.	24
論文タイトル (英文)	Gene delivery from a DNA controlled release stent in porcine coronary arteries
論文タイトル (和文)	-
著者・所属論文	Klugherz BD, Jones PL, Cui X, Chen W, Meneveau NF, DeFelice S, Connolly J, Wilensky RL, Levy RJ, Division of Cardiovascular Diseases, University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia, PA.
雑誌名・Noなど	Nat Biotechnol. 2000;18:1181-1184
注目理由・コメント	PLGAポリマーを用いてプラスミドDNAをステント表面にマイクロエマルジョン法によりコーティングしたところ、プラスミドDNAはステント表面から徐放され、培養細胞、ブタ冠動脈に取り込まれ発現することが明らかとなった。この方法は現在市販されている薬剤溶出方ステントの概念とはまったく異なるものであり、現行の薬剤溶出ステントに取って代わる可能性が高い。
今後の展望	本論文では発現マーカーであるGFPをコードしたプラスミドをコーティングしたという報告であるが、ステント内再狭窄、血栓の発症に関与する遺伝子に対する遺伝子治療につながる可能性は高い。また、いくつかの遺伝子治療因子を組み合わせたことも可能であろう。また、冠動脈だけでなく、心筋梗塞の新規治療法としてこのステントをDDSのプラットフォームとして活用し、標的組織への遺伝子治療因子の送達のツールとしての可能性も見出せる。
その他	-

No.	25
論文タイトル (英文)	Therapeutic arteriogenesis by ultrasound-mediated VEGF165 plasmid gene delivery to chronically ischemic skeletal muscle.
論文タイトル (和文)	-
著者・所属論文	Leong-Poi H, Kuliszewski MA, Lekas M, Sibbald M, Teichert-Kuliszewska K, Klibanov AL, Stewart DJ, Lindner JR, Division of Cardiology, Keenan Research Centre in the Li Ka Shing Knowledge Institute, St Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada.
雑誌名・Noなど	Circ Res. 2007;101:295-303.
注目理由・コメント	治療的血管新生として遺伝子治療方法の開発が進んでいるが、現在は筋肉内注射あるいは動脈に直接投与する方法が主である。本論文はマイクロバブルを遺伝子のキャリアーとして用い、このマイクロバブルを静脈内投与し、下肢虚血部位に超音波照射することによりマイクロバブルを破裂させ局所的に遺伝子を送達、発現させ、血管新生を有意に促進することに成功させた。
今後の展望	下肢虚血だけでなく、心筋梗塞やさまざまな器官の虚血疾患に応用できる可能性が高い。また、遺伝子送達効率が飛躍的に伸びることから虚血だけでなくさまざまな疾患への応用も期待される新規材料である。
その他	-

No.	26
論文タイトル (英文)	Noninvasive transcutaneous ultrasound augments thrombolysis in the left circumflex coronary artery—an in vivo canine study
論文タイトル (和文)	-
著者・所属論文	Jeon DS, Luo H, Fishbein MC, Miyamoto T, Horzewski M, Iwami T, Mirocha JM, Ikeno F, Honda Y, Siegel RJ, Division of Cardiology, Department of Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA 90048, USA
雑誌名・Noなど	Thromb Res. 2003;110:149-158
注目理由・コメント	犬の左回旋枝にガイドワイヤーを挿入し、ガイドワイヤーを通電することにより閉塞させた。60分後に血栓溶解剤であるt-PA(tissue type plasminogen activator)を静注した。その後、1. t-PA alone, 2. t-PA + pulse wave ultrasound, 3. t-PA + continuous wave ultrasound群に分けた。超音波は胸壁表面から90分、照射を行った。t-PA alone群に比べultrasoundを照射した群はいずれも血栓溶解作用が増強されただけでなく、心筋梗塞発症率も低減した。
今後の展望	冠動脈閉塞に対するt-PA治療だけでは不十分であった血栓溶解をより効果的にする、低侵襲医療の開発であり、また、安全性はきわめて高いことが予想される。冠動脈に対する応用だけでなく、脳梗塞への応用も期待される。
その他	-



No.	27
論文タイトル (英文)	Catheter-Based Transcoronary Myocardial Hypothermia Attenuates Arrhythmia and Myocardial Necrosis in Pigs With Acute Myocardial Infarction
論文タイトル (和文)	-
著者・所属論文	Otake H, Shite J, Paredes OL, Shinke T, Yoshikawa R, Tanino Y, Watanabe S, Ozawa T, Matsumoto D, Ogasawara D, Yokoyama M, Division of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan.
雑誌名・Noなど	J Am Coll Cardiol. 2007;49:250-260
注目理由・コメント	経皮的血行再建術後など、血流の再灌流によって酸化ストレス、サイトカインなどが増加し、不整脈、心筋壊死などが生ずる。本論文は再灌流時に4℃の生理食塩水を冠注することにより、これらの症状が改善されたというブタを用いた動物実験の結果を報告している。
今後の展望	4℃の生理食塩水をPCIに用いるバルーンカテーテルのワイヤルーメンから注入するという、特別な装置、試薬を必要としない、簡単な方法で劇的な効果を挙げている。この方法は施設、術者を問わず実践可能な、かつ、安全性が極めて高く、臨床応用可能な現実的な技術であるといえる。また、心筋だけでなく、脳梗塞への応用も期待される。
その他	-

No.	28
論文タイトル (英文)	Poly(vinyl alcohol)-graft-poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles for local delivery of paclitaxel for restenosis treatment
論文タイトル (和文)	-
著者・所属論文	Westedt U, Kalinowski M, Wittmar M, Merdan T, Unger F, Fuchs J, Schaller S, Bakowsky U, Kissel T, Philipps University of Marburg, Department of Pharmaceutics and Biopharmacy, Philipps University Hospital, Department of Diagnostic Radiology
雑誌名・Noなど	J Control Release. 2007;119:41-51.
注目理由・コメント	Poly(vinyl alcohol)-graft-poly(lactide-co-glycolide)製のナノ粒子に抗がん剤であるパクリタキセルを封入し、局所投与カテーテルを用いて血管壁に導入すると狭窄が抑制されたという論文である。この方法を用いることにより、抗がん剤であるパクリタキセルを全身投与することもなく、また、少ない量で十分な効果が期待される。
今後の展望	薬剤溶出ステントにも用いられているパクリタキセルであるが、カテーテルによるパクリタキセル封入ナノ粒子の局所投与は、術後、金属製ステントが血管に永久に残存することもなく、また、パクリタキセルの投与量も抑えることが可能である。GLP基準の前臨床試験、臨床試験で良好な成績が得られれば薬剤溶出ステントに代わる血管再建術の主流になる可能性は高い。局所投与カテーテルによる血管への傷害が懸念されるので局所投与カテーテルの改良が必要であろう。
その他	-

No.	29
論文タイトル (英文)	Magnetically driven plasmid DNA delivery with biodegradable polymeric nanoparticles
論文タイトル (和文)	-
著者・所属論文	Chorny M, Polyak B, Alferiev IS, Walsh K, Friedman G, Levy RJ, Division of Cardiology Research, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, USA;
雑誌名・Noなど	Faseb J. 2007;21:2510-2519
注目理由・コメント	鉄分子を含むPLA製ナノ粒子(MNP)に磁場をかけることにより細胞内導入効率、プラスミドの遺伝子発現効率を飛躍的に高めることに成功している。また、アドレノメデュリンをMNPに封入したところ血管平滑筋細胞の増殖を有意に抑制した。ウイルスベクターを用いた遺伝子治療に比べて、安全性、有効性が高く画期的な方法である。
今後の展望	アドレノメデュリンはペプチドであり、半減期が短い欠点がある。アドレノメデュリンをコードするプラスミドを使ったアドレノメデュリンの臨床への応用が期待される。アドレノメデュリンの冠動脈疾患への臨床応用が非常に期待される。鉄分子を含むナノ粒子であることから金属製ステント表面へのコーティングが容易であることが予測され、次世代型薬剤溶出ステントの候補となりうる可能性もあるだろう。
その他	-

No.	30
論文タイトル (英文)	A novel drug-eluting stent coated with an integrin-binding cyclic Arg-Gly-Asp peptide inhibits neointimal hyperplasia by recruiting endothelial progenitor cells.
論文タイトル (和文)	-
著者・所属論文	Blindt R, Vogt F, Astafieva I, Fach C, Hristov M, Krott N, Seitz B, Kapurniotu A, Kwok C, Dewor M, Bosserhoff AK, Bernhagen J, Hanrath P, Hoffmann R, Weber C. Department of Cardiology, University Hospital Aachen, Aachen, Germany.
雑誌名・Noなど	J Am Coll Cardiol. 2006;47:1786-1795
注目理由・コメント	Integrin-binding cyclic Arg-Gly-Aspペプチドをステント表面にコーティングさせ末梢血中の血管内皮前駆細胞をキャプチャーし、再内皮化を促進し、ステント内血栓および再狭窄を抑制する技術を開発した論文である。EPCによる再内皮化促進はVEGF-2プラスミドの局所投与やスタチン療法が知られている。本論文がこれらの方法と比べ、効果が高いかどうか、評価していく必要があるだろう。
今後の展望	新生内膜形成を抑制するだけでなく、再内皮化を促進することができればステント内血栓症のリスクを低減することができ、現行の薬剤溶出製ステントの問題を解決することができるであろう。また、ペプチドをコーティングしているので、安全性も高いことが予測される。しかし、今後はペプチドを保持するポリマーをより生体適合性、生体分解性の高いポリマーに改良する必要があるであろう。
その他	-

No.	31
論文タイトル (英文)	Long-term inhibition of intimal hyperplasia using vascular photodynamic therapy in balloon-injured carotid arteries
論文タイトル (和文)	-
著者・所属論文	Wakamatsu T, Saito T, Hayashi J, Takeichi T, Kitamoto K, Aizawa K, Department of Neurosurgery, Kyorin University, Tokyo, Japan.
雑誌名・Noなど	Med Mol Morphol. 2005;38:225-232
注目理由・コメント	経皮的血行再建術後に生ずる再狭窄の抑制が大きな課題である。新規に開発された光感受性物質Talaporfinは励起光を照射すると組織内に活性酸素が発生し、細胞死を生じさせることが可能である。このTalaporfinを血管傷害後に静脈内投与し、その後、644 nmのレーザーを照射したところ最大25週間後の新生内膜形成が抑制された。Talaporfinは癌組織だけでなく、動脈硬化部位や血管傷害部位に特異的に送達される特徴を持っており、より安全な光線力学療法の方法となる可能性が高い。
今後の展望	本論文ではTalaporfinを静脈内投与した後、皮膚を切開し直接血管にレーザー光を照射している。レーザー光をカテーテルを用いて血管内腔から傷害部に直接照射することが可能となれば、ヒト冠動脈においても応用可能な技術であり、発展性は高い。また、傷害直後にレーザー光を照射しただけにもかかわらず長期間作用を持続できる点からも患者の利益は大きいと思われる。再内皮化にもまったく影響を与えていない点においては現在市販されている薬剤溶出ステントと比べ優れていると考えられる。
その他	-

No.	32
論文タイトル (英文)	Gelatin Hydrogel Microspheres Enable Pinpoint Delivery of Basic Fibroblast Growth Factor for the Development of Functional Collateral Vessels
論文タイトル (和文)	-
著者・所属論文	Hosaka A, Koyama H, Kushibiki T, Tabata Y, Nishiyama N, Miyata T, Shigematsu H, Takato T, Nagawa H, Department of Vascular Regeneration, Graduate School of Medicine, University of Tokyo
雑誌名・Noなど	Circulation. 2004;110:3322-3328
注目理由・コメント	重症下肢虚血に対する血管新生療法の開発が多くの企業、大学によって試みられているが、十分な効果を示す画期的な方法はまだ明らかにされていない。Basic FGFを末梢動脈に注射する方法では十分な成績が得られなかった。その理由として標的病変部への送達の困難さや因子の速やかな不活化が原因として考えられる。本論文ではこれらの問題を解決するためにゼラチンハイドロゲルをbFGFの担体として用いることによって病変部位への的確な送達性および徐放化が可能となり、虚血部位における血流の改善が認められた。
今後の展望	ゼラチンハイドロゲルを用いた重症下肢虚血への治療はすでに臨床試験の段階まで来ており、少ない症例ながら何らかの症状改善が認められているようである。今後さらに症例数を増やし、十分なエビデンスが得られれば臨床への応用も十分考えられる画期的な治療方法である。また、bFGFだけでなく他の血管増殖因子もゼラチンハイドロゲルに結合することも可能であると思われるので、より効果的な因子の探索も必要である。
その他	-

No.	33
論文タイトル (英文)	Transvascular delivery of small interfering RNA to the central nervous system
論文タイトル (和文)	-
著者・所属論文	Kumar P, Wu H, McBride JL, Jung KE, Kim MH, Davidson BL, Lee SK, Shankar P, Manjunath N, The CBR Institute for Biomedical Research and Department of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, USA.
雑誌名・Noなど	Nature. 2007;448:39-43
注目理由・コメント	神経疾患の治療における障壁としてBlood Brain Barrier (BBB)による治療因子の脳への送達阻害がある。狂犬病ウイルス糖タンパク質 (RVG由来のペプチド (RVG-9R) をsiRNAに結合させることにより中枢神経までsiRNAが送達され、遺伝子サイレンシングが起こることが示された。さらに、RVG-9R-抗ウイルス性siRNAをマウスウイルス脳炎モデルに静脈内投与すると、マウスの生存率が劇的に改善することが認められた。
今後の展望	siRNAによる遺伝子サイレンシングによる治療だけでなく、アルツハイマー、パーキンソン病といった中枢性疾患、脳梗塞による脳の機能障害、中枢神経系の腫瘍など、通常の薬剤はBBBの存在により病変局所に送達することが困難であるが、このペプチド (RVG-9R) を使えば治療効果のある薬剤を中枢神経系に送達することができ、画期的な治療方法となる可能性を秘めているといえるだろう。このペプチドの効果的な投与を補助する医療機の開発が期待される。
その他	-

No.	34
論文タイトル (英文)	Noninvasive localized delivery of Herceptin to the mouse brain by MRI-guided focused ultrasound-induced blood-brain barrier disruption
論文タイトル (和文)	-
著者・所属論文	Kinoshita M, McDannold N, Jolesz FA, Hynynen K, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, and Harvard Medical School, 75 Francis Street, Boston, MA 02115
雑誌名・Noなど	Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103:11719-11723
注目理由・コメント	抗体を用いた化学療法は癌治療に多く用いられている。ヒトEpidermal growth factor receptor 2抗体であるtrastuzumabは乳がんに対してよい治療成績を示しているが転移性脳腫瘍に対する治療にはBlood Brain Barrier (BBB)の存在により抗体を癌病変部位に送達することが困難である。本論文ではMRIのガイド下において超音波でBBBを破壊することにより抗体を中枢神経系に送達することに成功した。
今後の展望	MRIガイドによる超音波のため、装置は大掛かりになるが、安全な低侵襲医療として本方法は活用される可能性が高い。癌だけでなく、BBBによる薬剤送達が困難な他の脳神経疾患においても有効な治療となっていく可能性が十分にあるだろう。
その他	-

No.	35
論文タイトル (英文)	Intracoronary photodynamic therapy reduces neointimal growth without suppressing reendothelialisation in a porcine model
論文タイトル (和文)	-
著者・所属論文	Waksman R, Leitch IM, Roessler J, Yazdi H, Seabron R, Tio F, Scott RW, Grove RI, Rychnovsky S, Robinson B, Pakala R, Cheneau E, Washington Hospital Center, 110 Irving St, NW, Suite 4B-1, Washington, DC 20010, USA
雑誌名・Noなど	Heart. 2006;92:1138-1144
注目理由・コメント	現在市販されている薬剤溶出ステントは薬剤の影響により再内皮化が阻害され、その結果、遅発性血栓が生ずることが大きな問題となっている。本論文はMV0611(gallium chloride mesoporphyrin dimethyl ester)という光感受性化合物をリボソームに内包したものを全身投与し、その後、バルーン拡張あるいはステント拡張下部分にカテーテル経由で532 nmの波長の光を当てると、新生内膜の形成が抑制され、再内皮化の阻害が認められなかった。そのメカニズムとしてMV0611の光感受後の活性酸素の産生により平滑筋細胞の増殖抑制が示唆されている。従来のphotodynamic therapyと比べて緑色光は組織透過性が低くより安全である。
今後の展望	永久に体内に残存する薬剤溶出ステントより、バルーン拡張後、本法により再狭窄が抑制されることが明らかになれば、より低侵襲で安全な治療法となるであろう。また、治療が困難な重症下肢虚血の治療への応用も期待される。今後の臨床試験における有効性と安全性の確立が重要な課題である。
その他	-

No.	36
論文タイトル (英文)	Intracranial Clot Lysis With Intravenous Microbubbles and Transcranial Ultrasound in Swine
論文タイトル (和文)	-
著者・所属論文	Culp WC, Porter TR, Lowery J, Xie F, Roberson PK, Marky L, From the Departments of Radiology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Ark
雑誌名・Noなど	Stroke. 2004;35:2407-2411
注目理由・コメント	血栓による脳梗塞の治療にはtissue plasminogen activator (tPA)の速やかな投与が行われているが、発症から3時間以内や、脳内での出血のリスクやすべての患者で成功するというわけではない。マイクロバブルによる脳血栓の溶解療法はすでに行われていたが血栓へのマイクロバブルのデリバリーが困難であった。本研究では、マイクロバブルにグライコпротеイン 2b/3a受容体アンタゴニストを結合させることにより血栓への送達性を高めた。マイクロバブルを血栓部分に送達させ、経頭蓋骨的に定修は超音波を照射することにより血栓が速やかに溶解されることを明らかにした論文である。
今後の展望	tPAは高額であり、また、脳内出血の危険性もはらんでいる。血栓標的方マイクロバブル+低周波超音波をtPAと組み合わせることによってより安全で、どこ施設でも可能な治療方法へと発展する可能性がある。
その他	-

No.	37
論文タイトル (英文)	Photodynamic Therapy of Atherosclerosis Using YAG-OPO Laser and Porfimer Sodium, and Comparison With Using Argon-Dye Laser
論文タイトル (和文)	-
著者・所属論文	Amemiya T, Nakajima H, Katoh T, Rakue H, Miyagi M, Ibukiyama C, Second Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan
雑誌名・Noなど	Jpn Circ J. 1999;63:288-295.
注目理由・コメント	狭心症や心筋梗塞の原因となる動脈硬化の治療には経皮的血管再建術が広く行われているが、再狭窄や血栓症が大きな問題となっている。本法は、Yttrium Aluminu Garnet-Optimal Parametric Oscillated (YAG-OPO)レーザーにより光感受性物質 (photofrin) 投与後、動脈硬化部位に直接カテーテルを用いて照射することにより、炎症を惹起することなくすでに上来上がった動脈硬化病変を退縮させることに成功した。
今後の展望	このレーザーは従来のものより効果的に、かつ、熱を発生することなく病変部分に照射できることが特徴である。臨床応用での応用が期待されるが、今後、レーザーの安定供給、光感受性物質の適切な濃度、組織分布等慎重に研究を進めていく必要がある。また、カテーテルの柔軟性も開発の課題となるであろう。
その他	-

No.	38
論文タイトル (英文)	A New Intra-Arterial Delivery Platform for Pro-Arteriogenic Compounds to Stimulate Collateral Artery Growth Via Transforming Growth Factor- $\alpha$ Release
論文タイトル (和文)	-
著者・所属論文	Grundmann S, van Royen N, Pasterkamp G, Gonzalez N, Tijssma EJ, Piek JJ, Hoefler IE, Laboratory of Experimental Cardiology, UMC, University of Utrecht, Utrecht, the Netherlands
雑誌名・Noなど	J Am Coll Cardiol. 2007;50:351-358
注目理由・コメント	サイトカイン溶出性ステントにより、下肢虚血に血管新生を誘発する、新しいコンセプトによる血管新生療法の開発に成功している。今まで、サイトカインによる血管新生は多く試みられてきたが局所に長時間作用するプラットフォームがなかったため多数回にわたり、筋肉内投与が必要とされてきた。本法の開発により、単回のステント留置で長時間作用する血管新生因子のデリバリーが可能となった。
今後の展望	ステント留置部位だけでなく、その下流の組織に対してもサイトカインがデリバリーできることから、腎動脈へのステント留置により、腎症への治療、頸動脈へのステント留置により脳へのサイトカインのデリバリーなど、多くの可能性が考えられる。サイトカインを保持するポリマーの更なる改良が必要であるかもしれない。本論文で用いられているTGF- $\alpha$ 以外にも血管新生を促進するサイトカイン、因子は多数報告されているので、他の因子による新しいコンセプトの薬剤溶出ステントの開発が進むであろう。
その他	-

No.	39
論文タイトル (英文)	Fabrication of drug-eluting covered stents with micropores and differential coating of heparin and FK506
論文タイトル (和文)	-
著者・所属論文	Nakayama Y, Nishi S, Ishibashi-Ueda H, Department of Bioengineering, National Cardiovascular Center Research Institute, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita, Osaka 565-8565, Japan
雑誌名・Noなど	Cardiovasc Radiat Med. 2003;4:77-82
注目理由・コメント	多孔質の高分子フィルムで被覆化したカバースtentで、内側に抗凝固剤(ヘパリン)、外側に新生内膜形成抑制剤(タクリムス)をコーティングしたstentの開発に成功している。
今後の展望	冠動脈に対する治療戦略としてフィルムで被覆化したカバースtentは困難かもしれないが、開口部の広い大動脈瘤、脳動脈瘤の治療には有効である可能性が高い。動脈瘤モデル動物により有効性安全性がカバースtentで示されたらヒトでの応用も期待される。
その他	-

No.	40
論文タイトル (英文)	Photodynamic therapy for the prevention of intimal hyperplasia in balloon-injured rabbit arteries
論文タイトル (和文)	-
著者・所属論文	Usui M, Asahara T, Naitoh Y, Katoh T, Ibukiyama C, The Second Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan
雑誌名・Noなど	Jpn Circ J. 1999;63:387-393
注目理由・コメント	hematoporphyrin誘導体を光感受性材料として用い傷害後の狭窄抑制に対する光線力学療法をウサギモデルで成功させた論文である。光感受性物質は過剰に増殖した組織、すなわち癌組織や動脈硬化病変部位に選択的に送達・蓄積も併せ持っている。また、特定の波長で活性化されることから正常部位への影響も少ないことが示唆されている。
今後の展望	本論文では内腔から光線を照射しているが、光線が弱いと血管中幕まで光が届かず、中膜で過剰増殖する細胞へは影響しない。そのため、より最適な光線の検索およびより局所的に照射できるカテーテルの開発が必要であろう。現行の薬剤溶出stentで問題となっている内皮細胞への影響も少ないことが予測されるため、大いに期待される低侵襲な医療機器のひとつであろう。
その他	-

No.	41
論文タイトル (英文)	Endovascular Treatment Using Low-Power Ultraviolet Laser for Delayed Vasospasm in the Rabbit Carotid Artery Model
論文タイトル (和文)	-
著者・所属論文	Nakai K, Numaguchi Y, Foster TH, Shima K, Kikuchi M, Department of Radiology, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY
雑誌名・Noなど	AJNR Am J Neuroradiol. 2002;23:1725-1731
注目理由・コメント	Narrow-band ultraviolet B(NB-UVB)はDNAの損傷領域を除去した狭い範囲のUVBである。くも膜下出血後、脳血管攣縮が生じ麻痺や言語障害などが多くの患者で出現する。くも膜下出血後の脳血管攣縮の予防や治療法の改善が急務である。本論文はウサギ類動脈攣縮モデルを用い、NB-UVB照射により欠陥攣縮発生が抑制されるだけでなく細胞死の促進および血管収縮能の低下を報告している。
今後の展望	カテーテルの先端からNB-UVBを照射するデバイスの開発は脳血管攣縮の予防だけでなく、動脈硬化部位、あるいはステント留置後再狭窄部位に照射することによって血管内腔面積を拡張することができることも予測される。カテーテルのサイズや標的となる血管に即したカテーテルの改良が望まれる。
その他	-

No.	42
論文タイトル (英文)	Sonodynamic Therapy Decreased Neointimal Hyperplasia After Stenting in the Rabbit Iliac Artery
論文タイトル (和文)	-
著者・所属論文	Arakawa K, Hagsiwa K, Kusano H, Yoneyama S, Kurita A, Arai T, Kikuchi M, Sakata I, Umenura Si S, Ohsuzu F, Internal Medicine I, National Defense Medical College, Saitama, Japan
雑誌名・Noなど	Circulation. 2002;105:149-151
注目理由・コメント	薬剤溶出ステントの遅発性血栓の問題が明らかになってからベアメタルステントを見直す動きが活発になってきているが再狭窄の問題が大きな壁となっている。PAD-S31は水溶性のchlorine誘導体のsonochemical sensitizerであり、これをステント留置30分後に静脈投与後、超音波を照射(1 MHz, 0.3 W/cm <sup>2</sup> )したところ、新生内膜の形成が有意に抑制された。
今後の展望	このSonochemical sensitizerによる音響力学療法によるステント内再狭窄は低侵襲な治療法として有効であり、また、ステント留置直後に症単回行うだけで効果が得られている。そのため、一回の手術で治療が終了することが可能であり、患者への恩恵は大きい。しかし、効果の作用機序の解明が不十分であり、また、照射出力を変えた場合、どのように変化するかを検討がなされておらず、今後、これらの疑問を解明することが臨床への応用には必須である。
その他	-



No.	43
論文タイトル (英文)	Enzyme-catalysed assembly of DNA hydrogel
論文タイトル (和文)	酵素触媒によるDNAハイドロゲルの組み立て
著者・所属論文	Soong Ho Um <sup>1</sup> , Jong Bum Lee <sup>1</sup> , Nokyoung Park <sup>1</sup> , Sang Yeon Kwon <sup>1</sup> , Christopher C. Umbach <sup>2</sup> and Dan Luo <sup>1</sup> <sup>1</sup> Department of Biological and Environmental Engineering, Cornell University, Ithaca, New York 14853-5701, USA <sup>2</sup> Department of Materials Science and Engineering, Cornell University, Ithaca, New York 14853-5701, USA
雑誌名・Noなど	Nat Mater. 2006 Oct;5(10):797-801. Epub 2006 Sep 24.
注目理由・コメント	DNAが相補鎖間で2本鎖を形成する特性を利用して、分岐をもつ基本構造を設計し、これにDNAを共有結合するリガーゼを作用させることで高分子化する。これにより3次元構造のネットワーク形成が可能となり、ハイドロゲル製剤が得られる。塩基配列は自由にデザイン可能であり、またナノオーダーから種々のサイズのハイドロゲルを調整することが可能である。モデル薬物としてインスリンを用いた検討により、DNAハイドロゲルからの薬物徐放が示されている。素材はDNAだけであり、カチオン性化合物などを利用しないことから生体適合性にも優れていることが期待される。
今後の展望	薬物担体としての機能に加え、細胞の内封、さらには細胞培養や組織工学における支持担体としての展開が期待される。
その他	アブストラクトは下記から閲覧可能 <a href="http://www.nature.com/nmat/journal/v5/n10/abs/nmat1741.html?sessionid=0F47C99A379F457FEA6CAA4B916EDCDA">http://www.nature.com/nmat/journal/v5/n10/abs/nmat1741.html?sessionid=0F47C99A379F457FEA6CAA4B916EDCDA</a>

No.	44
論文タイトル (英文)	Chemical mimicry of viral capsid self-assembly
論文タイトル (和文)	ウイルスカプシドの自己組織化の化学的模倣
著者・所属論文	Arthur J. Olson <sup>†</sup> , Yunfeng H. E. Hu <sup>†</sup> , and Ehud Keinan <sup>†§</sup> <sup>†</sup> Department of Molecular Biology and the Skaggs Institute for Chemical Biology, The Scripps Research Institute, 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 <sup>§</sup> Schulich Faculty of Chemistry, Technion-Israel Institute of Technology, Technion City, Haifa 32000, Israel
雑誌名・Noなど	Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Dec 18; [Epub ahead of print]
注目理由・コメント	フラレンやウイルスカプシド蛋白質にみられる安定な正20面体構造を化学的に合成することに取り組んでいる。こうした構造は対称な五角形の核からできた一群の分子の自己組織化により形成可能であり、化学的相補性を分子の末端部分に付加することで、安定な自己組織型20面体構造を得ることができる。本論文では、フラレンを基本構造とする一連の分子を使った分子力学シミュレーションから、外殻の直径が数十Åのサイズの自己組織化カプシドが設計可能であることを示した。カプシド構造を模倣した人工物を利用した薬物放出は報告例がなく、新たなデリバリーシステムとしての展開が期待できる。
今後の展望	均一なサイズの分子コンテナは報告例がなく、サブユニットの会合と解離とが制御可能になれば、内封した薬物の放出制御型担体としての利用が期待される。
その他	アブストラクトは下記から閲覧可能 <a href="http://www.pnas.org/cgi/content/abstract/104/52/20731">http://www.pnas.org/cgi/content/abstract/104/52/20731</a>

No.	45
論文タイトル (英文)	Mechanisms and optimization of in vivo delivery of lipophilic siRNAs
論文タイトル (和文)	脂溶性siRNAのin vivoデリバリー機序とその最適化
著者・所属論文	Christian Wolfrum <sup>1,2,3</sup> , Shuanping Shi <sup>3</sup> , K Narayanannair Jayaprakash <sup>4</sup> , Muthusamy Jayaraman <sup>4</sup> , Gang Wang <sup>4</sup> , Rajendra K Pandey <sup>4</sup> , Kallanthottathil G Rajeev <sup>4</sup> , Tomoko Nakayama <sup>4</sup> , Klaus Charrise <sup>4</sup> , Esther M Ndungo <sup>3</sup> , Tracy Zimmermann <sup>4</sup> , Victor Koteliansky <sup>4</sup> , Muthiah Manoharan <sup>4</sup> & Markus Stoffel <sup>1,2,3</sup> <sup>1</sup> Institute of Molecular Systems Biology, Swiss Federal Institute of Technology, ETH Zürich, HPT E73. <sup>2</sup> Competence Center of Systems Biology and Metabolic Diseases, ETH Zürich, CH-8093 Zürich, Switzerland. <sup>3</sup> The Rockefeller University, 1230 York Avenue, New York, New York 10021, USA. <sup>4</sup> Alnylam Pharmaceuticals Inc., 300 3rd Street, Cambridge, Massachusetts 02142, USA.
雑誌名・Noなど	Nature Biotechnology 25, 1149 – 1157 (2007) Published online: 16 September 2007   doi:10.1038/nbt1339
注目理由・コメント	siRNAを利用した治療を実現する上で問題になることとして、siRNAの生体内での安定性と標的細胞内へのデリバリーが挙げられる。この問題を解決する方法として、コレステロールを結合することによる脂溶性増大が有効であることが報告されてきた。本研究では、コレステロール以外の脂溶性化合物の結合によるsiRNAのin vivoデリバリーを検討した。その結果、胆汁酸や長鎖脂肪酸を結合することで、siRNAの細胞取り込みならびに遺伝子発現抑制効果を増大可能であることを示している。またこの過程に、HDLやLDLなどのリポ蛋白質が関与すること、これらリポ蛋白質に対するレセプターを発現する細胞へのデリバリーの可能性を示している。
今後の展望	レセプターを利用したデリバリーは細胞特異的であることから、副作用の少ない治療が期待される。標的細胞が限られる一方で、肝細胞など治療の標的になる細胞への特異的デリバリーには有用と思われる。
その他	アブストラクトは下記から閲覧可能 <a href="http://www.nature.com/nbt/journal/v25/n10/abs/nbt1339.html">http://www.nature.com/nbt/journal/v25/n10/abs/nbt1339.html</a>

No.	46
論文タイトル (英文)	Small antibody mimetics comprising two complementarity-determining regions and a framework region for tumor targeting
論文タイトル (和文)	腫瘍ターゲティングのための2個の相補性決定部位と1個の骨組み部位からなる小さい抗体模倣剤
著者・所属論文	Xiao-Qing Qiu <sup>1</sup> , He Wang <sup>3</sup> , Bei Cai <sup>2</sup> , Lan-Lan Wang <sup>2</sup> & Shi-Tao Yue <sup>1</sup> <sup>1</sup> Key Laboratory of Transplant Immunology, Ministry of Health, State Key Laboratory of Biotherapy, No. 37 Wai Nan Guo-xue-Xiang, Chengdu, P.R. of China 610041. <sup>2</sup> Department of Lab Medicine, Division of Clinical Immunology, West China Hospital, No. 37 Wai Nan Guo-xue-Xiang, Chengdu, P.R. of China 610041. <sup>3</sup> Laboratory of Genetics, West China Second University Hospital, West China School of Medicine, Sichuan University, No. 37 Wai Nan Guo-xue-Xiang, Chengdu, P.R. of China 610041.
雑誌名・Noなど	Nature Biotechnology 25, 921 – 929 (2007) doi:10.1038/nbt1320
注目理由・コメント	抗体や抗体フラグメントを利用した細胞特異的薬物デリバリーは、治療や診断における重要性が極めて高い。しかしながら、これらの分子が比較的大きいことがデリバリー上の問題となることがある。本研究では、3000Daの非常に短いペプチドで抗原認識能を保持しつつ固形腫瘍内への浸透性に優れた機能性ペプチドの創出に成功している。毒素との結合蛋白質を用いた検討から、高い抗腫瘍効果が得られることも示している。
今後の展望	抗原性等の問題はあるものの、これまで抗体やそのフラグメントを用いて検討されてきた標的指向化に関する検討への幅広い利用が考えられる。
その他	アブストラクトは下記から閲覧可能 <a href="http://www.nature.com/nbt/journal/v25/n8/abs/nbt1320.html">http://www.nature.com/nbt/journal/v25/n8/abs/nbt1320.html</a>

No.	47
論文タイトル (英文)	Real-time analysis of uptake and bioactivatable cleavage of luciferin-transporter conjugates in transgenic reporter mice
論文タイトル (和文)	遺伝子改変レポーターマウスにおけるルシフェリン-運搬体結合体の取り込みと生体内開裂の同時解析
著者・所属論文	Paul A. Wender <sup>1</sup> , Elena A. Goun <sup>1</sup> , Lisa R. Jones <sup>1</sup> , Thomas H. Pillow <sup>1</sup> , Jonathan B. Rothbard <sup>1</sup> , Rajesh Shinde <sup>2</sup> , and Christopher H. Contag <sup>2</sup> Departments of <sup>1</sup> Chemistry, <sup>2</sup> Chemical and Systems Biology, Pediatrics, Radiology, and Microbiology and Immunology, Stanford University, Stanford, CA 94305-5080
雑誌名・Noなど	Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Jun 19;104(25):10340-5. Epub 2007 Jun 11.
注目理由・コメント	DNAやRNAなど細胞内への移行過程が障壁となる化合物の医薬品開発には細胞膜をいかに透過するかが重要である。カチオン性脂質や膜透過ペプチドなど、様々な化合物の利用が進められてきたが、生体内での細胞内移行の評価が困難であった。本研究では、ルシフェラーゼを発現する遺伝子改変マウスを用い、in vivoイメージングを行うことで、各種化合物の生体内での経細胞輸送の評価を可能とした。オクタアルギニンとルシフェリンとの結合体を皮膚表面に添加後の発光を観察することで、オクタアルギニンの細胞膜透過活性が評価可能であることが示されている。
今後の展望	In vivoでの薬物動態を評価する方法には種々あるが、標的細胞内への移行過程のみを抽出して評価可能な方法はほとんどない。特定の種類の細胞(標的細胞)でだけルシフェラーゼを発現する改変マウスを作成することで、in vivoでの標的細胞内デリバリーがリアルタイムで評価できると思われる。
その他	アブストラクトは下記から閲覧可能 <a href="http://www.pnas.org/cgi/content/abstract/104/25/10340">http://www.pnas.org/cgi/content/abstract/104/25/10340</a>

No.	48
論文タイトル (英文)	Controlling hydrogelation kinetics by peptide design for three-dimensional encapsulation and injectable delivery of cells
論文タイトル (和文)	細胞の3次元カプセル封入と注射によるデリバリーを目的としたペプチドデザインによるハイドロゲル化速度の制御
著者・所属論文	Lisa Haines-Butterick*, Karthikan Rajagopal*, Monica Branco*, Daphne Salick*, Ronak Rughani*, Matthew Pilarz*, Matthew S. Lamm†, Darrin J. Pochan†, and Joel P. Schneider* *Departments of Chemistry and Biochemistry and †Materials Science and Engineering, Delaware Biotechnology Institute, University of Delaware, Newark, DE 19716
雑誌名・Noなど	Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 May 8;104(19):7791-6. Epub 2007 Apr 30.
注目理由・コメント	細胞を利用した再生医療の試みにおいては、細胞の組織再生部位への効率的なデリバリーが必要になる。低侵襲に細胞を局所へ包埋し、ゲル中で均一に分布させるには、調製時には溶液状態で、体内投与後に速やかにゲル化するハイドロゲル製剤が有効である。本研究では、骨髄幹細胞を用いた検討から、ペプチドを基本とするハイドロゲルの開発を行っている。20残基からなる自己会合性のペプチドを設計し、これを用いることで強固なゲルが形成可能であること、ゲルの中に細胞が均一分散可能であることを示している。適度なせん断応力に対しては高い柔軟性を示し、内封された細胞の生存率にも低下はなかった。細胞を利用した治療は今後ますます増加し、標的部位への特異的なデリバリーの重要性はますます高まると考えられることから、本技術の応用範囲は広いと思われる。
今後の展望	再生医療に限らず、抗腫瘍免疫療法などにおける樹状細胞などを用いた細胞療法への応用も期待される。
その他	アブストラクトは下記から閲覧可能 <a href="http://www.pnas.org/cgi/content/abstract/104/19/7791">http://www.pnas.org/cgi/content/abstract/104/19/7791</a>

No.	49
論文タイトル (英文)	Targeted delivery of proteins across the blood-brain barrier
論文タイトル (和文)	-
著者・所属論文	Brian J. Spencer and Inder M. Verma Laboratory of Genetics, The Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, CA 92037
雑誌名・Noなど	Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 May 1;104(18):7594-9. Epub 2007 Apr 26.
注目理由・コメント	脳内への物質移行は血液脳関門により厳密に制御されており、種々の薬物をはじめ遺伝子やsiRNAなどの化合物を脳内にデリバリーするには注射による直接投与を余儀なくされる。しかし、注射の場合には、投与局所でのみ発現が認められないことから、遺伝性疾患の場合のように脳全体への分布が必要な場合には十分な効果が期待できない。著者らは、アポリポrotein BのLDLレセプター結合部分を結合した融合蛋白質を発現するレンチウイルスベクターを開発し、この問題の解決を試みている。すなわち、遺伝子導入の結果発現する蛋白質をあらかじめ機能修飾しておくことで、この遺伝子産物の特異的デリバリーを試みている。GFPをモデル蛋白質として用いた検討から、癒合蛋白質の脳内へのデリバリーが可能であることを実証している。
今後の展望	脳疾患治療には脳への薬物デリバリーが必須であり、遺伝性疾患など生理活性蛋白質を用いた治療が期待される疾患も多い。これまでも脳デリバリーを目的とした種々の方法が開発されてきたが、体内で恒常的に発現させた融合蛋白質を脳にデリバリー可能となれば、持続的な供給が必要な慢性疾患の治療の可能性が開けるものと考えられる。
その他	全文が下記から閲覧可能 <a href="http://www.pnas.org/cgi/content/full/104/18/7594">http://www.pnas.org/cgi/content/full/104/18/7594</a>

No.	50
論文タイトル (英文)	Transvascular delivery of small interfering RNA to the central nervous system
論文タイトル (和文)	中枢神経系へのsiRNAの経血管デリバリー
著者・所属論文	Priti Kumar <sup>1</sup> , Haoquan Wu <sup>1</sup> , Jodi L. McBride <sup>2</sup> , Kyeong-Eun Jung <sup>3</sup> , Moon Hee Kim <sup>3</sup> , Beverly L. Davidson <sup>2</sup> , Sang Kyung Lee <sup>4</sup> , Premalata Shankar <sup>1</sup> & N. Manjunath <sup>1</sup> <sup>1</sup> The CBR Institute for Biomedical Research and Department of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, USA; <sup>2</sup> Department of Internal Medicine, Roy J. and Lucille J. Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City, Iowa 52242, USA; <sup>3</sup> Research Center, Samchully Pharm. Co. Ltd., Seoul 135-735, Korea; <sup>4</sup> Department of Bioengineering and Hanyang Fusion Materials Program, Hanyang University, Seoul 133-791, Korea.
雑誌名・Noなど	Nature 448, 39-43 (5 July 2007)   doi:10.1038/nature05901
注目理由・コメント	脳内への物質移行は血液脳関門により厳密に制御されており、種々の薬物をはじめ遺伝子やsiRNAなどの化合物を脳内にデリバリーするには注射による直接投与を余儀なくされる。しかし、注射の場合には、投与局所でのみ発現が認められないことから、遺伝性疾患の場合のように脳全体への分布が必要な場合には十分な効果が期待できない。本研究では、狂犬病ウイルス糖蛋白質(RVG)由来の短いペプチドを用いたsiRNAの脳への経血管デリバリーを報告している。神経細胞に発現するアセチルコリン受容体に特異的に結合する29アミノ酸残基のペプチドにノナルギニンを結合したキャリア分子を設計し、静電的相互作用を利用してsiRNAのデリバリーを試みている。マウスでの検討では、致死的なウイルス性脳炎に対して強い保護作用が認められており、実際に脳内にsiRNAがデリバリーされていることが強く示唆されている。
今後の展望	RNA干渉を利用した疾患治療には、標的細胞へのデリバリーと安定性の問題を克服しなければならない。最もデリバリー障壁が高いと考えられる脳へのデリバリーが可能になったことから、今後種々の細胞を標的としたRNA干渉の実現が期待される。
その他	アブストラクトは下記から閲覧可能 <a href="http://www.nature.com/nature/journal/v448/n7149/abs/nature05901">http://www.nature.com/nature/journal/v448/n7149/abs/nature05901</a> .