

- 70) W. Ding, Y. Hattori, Y. Maitani. Hydroxyethylated cationic cholesterol derivatives in liposome vectors promote gene expression in the lung. *Int. J. Pharm.*, in press.
- 71) I. T. Satoh, Y. Higuchi, S. Kawakami, M. Hashida, H. Kagechika, K. Shudo, M. Yokoyama: Encapsulation of the synthetic retinoids Am 80 and LE540 into polymeric micelles and the retinoids' release, *Journal of Controlled Release*, in press (2009)
- 72) T. Okuda, S. Kawakami, Y. Higuchi, T. Satoh, Y. Oka, M. Yokoyama, F. Yamashita, M. Hashida, Enhanced in vivo antitumor efficacy of fenretinide encapsulated in polymeric micelles, *International Journal of Pharmaceutics*, In press, (2009)
- 73) Y. Kuramoto, S. Kawakami, S. Zhou, K. Fukuda, F. Yamashita, M. Hashida, Mannosylated cationic liposomes/CpG DNA complex for the treatment of hepatic metastasis after intravenous administration in mice, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98 (3), 1193-1197 (2009)
- 74) H.L. Ma, X.R. Qi, W.X. Ding, Y. Maitani, T. Nagai. Magnetic targeting after femoral artery administration and biocompatibility assessment of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 84A(3):598-606 (2008)
- 75) H.L. Ma, Y.F. Xu, X.R. Qi, Y. Maitani, T. Nagai. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles stabilized by alginate: Pharmacokinetics, tissue distribution, and applications in detecting liver cancers. *Int. J. Pharm.* 354(1-2):217-226 (2008)
- 76) M. Watanabe, K. Kawano, K. Toma, Y. Hattori, Y. Maitani, In vivo antitumor activity of camptothecin incorporated in liposomes formulated with an artificial lipid and human serum albumin. *J. Control. Release*, 127: 231-238 (2008)
- 77) Y. Maitani, S. Katayama, K. Kawano, A. Hayama, K. Toma, Artificial lipids stabilized camptothecin incorporated into liposomes. *Biol. Pharm. Bull.*, 31(5): 990-993, (2008).
- 78) A. Yamada, Y. Taniguchi, K. Kawano, T. Honda, Y. Hattori, Y. Maitani, Design of folate-linked liposomal doxorubicin to its antitumor effect in mice. *Clinical Cancer Res.* 14(24): 8161-8168 (2008).
- 79) T. Kawaguchi, T. Honda, M. Nishihara, T. Yamamoto, M. Yokoyama: Histological study on side effects and tumor targeting of a block copolymer micelle on rats. *Journal of Controlled Release*, 2009 (in press).
- 80) T. Kawaguchi, S. Imai, S. Haga, J. Morimoto, T. Honda: Demonstration and partial identification of aberrant Muc1 bearing Tn antigen in rat ascites hepatoma AH109A cells with strong lymph node metastasis propensity. In: *Cancer Metastasis Research*, Editor: A. Watanabe, Nova Science Publisher, pp. 147-163, 2008.
- 81) K. Hori, S. Furumoto, K. Kubota: Tumor blood flow interruption after radiotherapy strongly inhibits tumor regrowth,

Cancer Science, 99 (7), 1485-1491 (2008)

82) Nakajima T.E, Hamaguchi T, et al. Synergistic antitumor activity of the novel SN-38-incorporating polymeric micelles, NK012, combined with 5-fluorouracil in a mouse model of colorectal cancer, as compared with that of irinotecan plus 5-fluorouracil. *Int J Cancer* 122: 2148-2153, 2008

83) Nakajima T.E, Hamaguchi T, et al. Antitumor effect of SN-38-releasing polymeric micelles, NK012, on Spontaneous peritoneal metastases from orthotopic gastric cancer in mice compared with irinotecan. *Cancer Res* 68: 9318-9322, 2008

2. 学会発表

- 1) 横山昌幸、DDSとナノテクノロジー、第45回日本生体医工学会大会、2006.5.16
- 2) 白石貢一、中村恵美子、牧野公子、岡野光夫、横山昌幸、高分子ミセルをキャリアとしたMRI造影剤とT1緩和能の変化、日本分子イメージング学会、2006.5.23
- 3) 村上義彦、横山昌幸、西田博、富澤康子、遠藤真弘、黒澤博身、高分子ミセルが形成する組織接着性ハイドロゲルのマウスを用いた止血特性評価、第55回高分子学会年次大会、2006.5.24)
- 4) 横山昌幸、中辻絵理、山本竜広、羽山明宏、川野久美、米谷芳枝、ドラッグキャリアー高分子ミセル内核の蛍光分析、第55回高分子学会年次大会、2006.5.25)

5) 横山昌幸、DDSとナノテクノロジー、第41回粉体工学会技術討論会、2006.6.20

6) 横山昌幸、薬物ターゲティングにおける合成高分子材料と生体成分との相互作用、第24回高分子表面研究会講座、2006.6.21

7) 白石貢一、中村恵美子、牧野公子、岡野光夫、横山昌幸、高分子ミセル型MRI造影剤のT1緩和能変化、日本DDS学会学術集会、2006.7.7

8) 村上義彦、横山昌幸、西田博、富澤康子、遠藤真弘、黒澤博身、架橋性高分子ミセルを用いた新規組織接着性ハイドロゲルからの薬物除放、第22回日本DDS学会学術集会、2006.7.7

9) 山本竜広、横山昌幸、羽山明宏、川野久美、米谷芳枝、Opanasopit Pra neet、岡野光夫、高分子ミセル内核を構成するポリアミノ酸異性化によるカテシン封入最適化、第22回日本DDS学会学術集会、2006.7.7

10) Masayuki Yokoyama, Eri Nakatsuj i, Tatsuhiro Yamamoto, Masaru Sa kai, Toshiharu Saiki, Akihiro Ha yama, Kumi Kawano, and Yoshie Ma itani, Characterization of Inner Core of Polymeric Micelle Drug Carrier by Fluorescence Techniq ue, 33rd Annual Meeting & Expositi on of the Controlled Release Soc iety, 2006.7.24

11) Yoshihiko Murakami, Masayuki Yo koyama, Hiroshi Nishida, Yasuko Tomizawa, Masahiro Endo, Hiromi Kurosawa, Regulation of Sustained Drug Release from Tissue-adhesi ve Hydrogel Consisting of Polyme ric Micelles, 33rd Annual Meeting & Exposition of the Controlled R elease Society, 2006.7.24

- 12) 山本竜広、横山昌幸、羽山明宏、川野久美、米谷芳枝、PEG-ポリアミノ酸ブロックポリマーによるカンプトテシン封入安定化～ポリアミノ酸異性体の影響～、第35回医用高分子シンポジウム、2006. 8. 1
- 13) 村上義彦、横山昌幸、西田 博、富澤康子、遠藤真弘、黒澤博身、架橋性高分子ミセルを組み込んだ組織接着性ハイドロゲルの止血性能評価、第35回医用高分子シンポジウム、2006. 8. 2
- 14) Koichi Shiraishi, Masayuki Yokoyama, Polymeric Micelle as MRI Contrast Agent, New Approach for Cancer Detection, 5th Annual Meeting of the Society for Molecular Imaging, 2006. 9. 1
- 15) 村上義彦、横山昌幸、西田 博、富澤康子、黒澤博身、高分子ミセルを組み込んだ薬物放出性・組織接着性ハイドロゲル、第9回日本組織工学会2006. 9. 7
- 16) 山本竜広、横山昌幸、羽山明宏、川野久美、米谷芳枝、カンプトテシン封入高分子ミセルにおける疎水性内核構造の最適化、第55回高分子討論会、2006. 9. 20
- 17) 白石貢一、横山昌幸、MRI造影剤を目指したPEG-P (Asp) 誘導体の合成とT1緩和、第55回高分子討論会、2006. 9. 21
- 18) Masayuki Yokoyama, Tatsuhiro Yamamoto, Masamichi Nishihara, Koichi Shiraishi, Polymeric micelles as targeting carriers to solid tumors, International Symposium Biomaterials, 2006. 10. 1
- 19) 白石貢一、横山昌幸、がん選択性を有する高分子ミセル型MRI造影剤、平成18年度 神奈川県産学公交流研究発表会、2006. 10. 19
- 20) 村上義彦、横山昌幸、西田 博、富澤康子、黒澤博身、止血材や薬物放出マトリックスとしての利用を目指した組織接着性ハイドロゲル、第44回日本人工臓器学会大会、2006. 11. 1
- 21) Koichi Shiraishi and Masayuki Yokoyama, Longitudinal(T1) Relaxivity of Based Block Copolymers and Micelle Formation as MRI Contrast Agents, The 13th International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery Systems, 2007. 2. 26
- 22) 白石貢一、横山昌幸、PEG-PLLを骨格としたブロックポリマーのミセル化とT1緩和時間、日本化学会第17春季年会、2007. 3. 25)
- 23) 羽山明宏、山本竜広、横山昌幸、川野久美、米谷芳枝、カンプトテシン封入高分子ミセルへの新規葉酸修飾法の検討とin vivo評価、日本薬学会第127年会、2007年3月28日-30日
- 24) 山田敦史、川野久美、服部喜之、米谷芳枝、ドキソルピシン封入葉酸修飾リポソームの抗腫瘍効果におけるPEG脂質の影響、日本薬学会第127年会、2007年3月28日-30日
- 25) 吉澤隆、服部喜之、米谷芳枝、葉酸受容体選択性siRNA遺伝子ベクターの開発、日本薬学会第127年会、2007年3月28日-30日
- 26) 堀 勝義、古本祥三、放射線照射後腫瘍血流遮断による癌再発抑制の実験研究、第65回日本癌学会学術総会、2006. 9.
- 27) 堀 勝義、放射線照射後腫瘍血流遮断による癌再発抑制とその微小循環機序、第24回腫瘍循環病態研究会、2007. 1. 26
- 28) 濱口哲弥、ポリマーミセル抗がん剤の前臨床及び臨床試験、第65回日本癌学会：2006年9月28-30日
- 29) K. Kato, T. Hamaguchi, H. Yasui, T. Okusaka, H. Ueno, M. Ikeda, K. Shirao, Y. Shimada, H. Nakahama, K. Muro, and Y. Matsumura

- Phase I study of NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle, in patients with advanced cancer. The 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2006,
- 30) 川上 茂、Narin Chansri, 横山昌幸、山本竜広、山下富義、橋田充、全トランス型レチノイン酸封入高分子ミセルによる癌ターゲットング、日本薬学会第127年会、富山、2007年3月28 - 30日
- 31) T. Okuda, S. Kawakami, T. Yamamoto, M. Yokoyama, M. Hashida, Development of novel polymeric micelle formulations for targeted delivery of N-(4-hydroxyphenyl)retinamide, Pharmaceutical Sciences World Congress, Amsterdam, The Netherlands, 2007年4月22 - 25日
- 32) 横山昌幸、第46回日本生体医工学大会
2007. 4. 27、高分子会合体を利用したがん診断と治療
- 33) 奥田知将、川上茂、山本竜広、横山昌幸、山下富義、橋田充、日本薬剤学会第22年会、2007. 54-HPR封入ポリマーミセル製剤による新規癌治療への応用展開
- 34) 山本竜広、横山昌幸、羽山明宏、川野久美、米谷芳枝、第56回高分子学会年次大会、2007. 5. 29、薬物封入状態に対する高分子ミセル内核主鎖構造の影響
- 35) 白石貢一、横山昌幸、第23回日本DDS学会、2007. 6. 15、PEG-PLLからなるMRI造影剤の高分子ミセル形成
- 36) Masayuki Yokoyama, 2007 Asian-Pacific Advanced Drug Delivery Symposium, 2007. 6. 29, Polymeric micelles as drug targeting vehicles
- 37) 白石貢一、横山昌幸、第2回日本分子イメージング学会総会、2007. 6. 28-29、Gd-DOTAを内核に有する高分子ミセルの作製と緩和能
- 38) Masamichi Nishihara, Yoshihiko Mukrakami, Masayuki Yokoyama, The 34th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, 2007. 7. 10~11, Synthesis of novel liquid crystalline block copolymer for effective encapsulation of drugs
- 39) Koichi Shiraishi, Masayuki Yokoyama, The 34th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, 2007. 7. 10~11, PEG Based Block Copolymers as MRI Contrast Agent, their longitudinal Relaxivity and Micelle Formation
- 40) Tatsuhiro Yamamoto, Masayuki Yokoyama, Akihiro Hayama, Kumi Kawano, and Yoshie Maitani The 34th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, 2007. 7. 10, Incorporation Behavior of Camptothecin into Polymeric Micelles in Various Isomerization Ratios and Hydrophobic Group Contents of Inner Block
- 41) Tatsuhiro Yamamoto, Masayuki Yokoyama, Akihiro Hayama, Kumi Kawano, and Yoshie Maitani The 34th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, 2007. 7. 10, Incorporation Behavior of Camptothecin into Polymeric Micelles in Various Isomerization Ratios and Hydrophobic Group Contents of Inner Block

- 42) 西原正通、村上義彦、横山昌幸、第36回医用高分子シンポジウム、2007.7.31、薬物封入向上を志向した新規液晶性ブロックコポリマーの合成
- 43) 山本竜広、横山昌幸、羽山明宏、川野久美、米谷芳枝、第3回日本医科大学・題目：カンプトテシン封入高分子ミセルにおける疎水性内核構造の最適化
- 44) Koichi Shiraiishi, Masayuki Yokoyama, Joint Molecular Imaging Conference, 2007.9.8~11, PEG-PLL Based MRI Contrast Agent Preparation of Polymeric Micelles, and Relaxivity
- 45) 勢子祐貴、羽山明宏、山本竜広、横山昌幸、小野瀬絵理、川野久美、服部善之、米谷芳枝、第51回日本薬学会 関東支部大会、2007.10.6、新規葉酸修飾カンプトテシン封入高分子ミセルの体内分布と抗腫瘍効果
- 46) 西原正通、村上義彦、横山昌幸、山本潤、神奈川県ものづくり技術交流会、2007.10.26、薬物封入効率の向上を目指した新規液晶性ブロックコポリマーの合成と薬物封入効率の評価
- 47) 奥田知将、川上 茂、山本竜広、横山昌幸、山下富義、橋田 充、4-HPR封入ポリマーミセル製剤による新規癌治療法への応用展開、日本薬剤学会第22年会、大宮、2007年5月21-23日
- 48) 奥田知将、川上 茂、樋口ゆり子、山本竜広、横山昌幸、橋田 充、高分子ミセルによるN-(4-hydroxyphenyl)retinamide(4-HPR)の癌ターゲティング、日本レチノイド研究会第18回学術集会、東京、2007年11月23-24日
- 49) S. Kawakami, M. Hashida, Evaluation and development of nano-carriers using imaging technology, 1st Asian Biomaterial Conference, Tsukuba, 2007.12.8
- 50) Furumoto S, Hori K, Honda Y, Yoshioka T, Yamaura G, Ishikawa Y, Kubota K, Fukuda H, Kudo Y, Iwata R, Assessment of tumor hypoxia induced by vascular targeting therapy, SNM' 54th Annual Meeting, Washington DC, USA, 2007年6月
- 51) 堀 勝義, DDSにおける腫瘍血流制御の意義, 第23回日本DDS学会, 熊本, 2007年6月
- 52) Hori K, Furumoto S: Augmentation of radiation therapy efficacy using tumor blood flow interception: an experimental study, 第66回日本癌学会学術総会, 横浜, 2007年9月
- 53) 濱口哲弥, Clinical evaluations of cancer nanotherapeutics JCA (the Japanese Cancer Association) 66th Annual Meeting. (EW19-2). 2007.10 Yokohama.
- 54) T. Nakajima, Y. Matsumura, M. Yasunaga, F. Koizumi, K. Kato, T. Hamaguchi, Y. Yamada, K. Shira, Y. Shimada. Synergistic antitumor activity of novel polymeric micelles incorporation of SN-38(N012) combined with 5FU in colon cancer. JCA (the Japanese Cancer Association) 66th Annual Meeting. (EW19-2). 2007.10 Yokohama.
- 55) K. Kato, T. Hamaguchi, K. Shira, Y. Shimada, T. Doi, A. Ohtsu, Y. Matsumura, Y. Yamada:

- Interim analysis of phase I study of NK012, polymer micelle SN-38, in patients with advanced cancer. 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium. 2008. 01 Orland, USA.
- 56) 羽山明宏、山本竜広、横山昌幸、川野久美、米谷芳枝、カンプトテシン封入高分子ミセルへの新規葉酸修飾法の検討とin vivo評価、日本薬学会第127年会、2007. 3. 28-30
- 57) 山田敦史、川野久美、服部喜之、米谷芳枝、ドキシソルピシン封入葉酸修飾リポソームの抗腫瘍効果におけるPEG脂質の影響、日本薬学会第127年会、2007. 3. 28-30
- 58) 吉澤隆、服部喜之、米谷芳枝、葉酸受容体選択性siRNA遺伝子ベクターの開発、日本薬学会第127年会、2007. 3. 28-30
- 59) 藤田堯志、古幡昌彦、服部喜之、川上宏子、戸潤一孔、米谷芳枝、In vivo用オリゴアルギニン脂質ベクターの開発、日本薬学会第127年会、2007. 3. 28-30
- 60) 服部喜之、丁武孝、米谷芳枝、正電荷コレステロールナノ粒子を用いた前立腺癌への遺伝子導入、日本薬学会第22年会、2007. 5. 21-23
- 61) 古幡昌彦、川上宏子、戸潤一孔、服部喜之、米谷芳枝、オリゴアルギニンミセル/DNA複合体の構造と遺伝子導入効率、日本薬学会第22年会、2007. 5. 21-23
- 62) 丁武孝、服部喜之、東山公男、米谷芳枝、Cationic Cholesterol Derivatives for Gene Delivery into the Lung、日本薬学会第22年会、2007. 5. 21-23
- 63) 施力、服部喜之、川野久美、米谷芳枝、CPT-11封入PEG修飾リポソームとカルボキシエステラーゼの腫瘍内補充によるSN38濃度の変化、日本薬学会第22年会、2007. 5. 21-23
- 64) 小野瀬絵里、川野久美、服部喜之、米谷芳枝、ミトキサントロン封入葉酸修飾リポソームの膜流動性と抗腫瘍効果、日本薬学会第22年会、2007. 5. 21-23
- 65) 服部喜之、米谷芳枝、正電荷コレステロールナノ粒子によるplasmidDNAと短鎖2本鎖RNAの前立腺癌への遺伝子導入、第23回日本DDS学会、2007. 6. 14-15
- 66) 山田敦史、阿曾幸雄、吉岡澄江、米谷、芳枝凍結乾燥再水和調製法による遺伝子封入リポソーム製剤の安定性に対する糖の影響、第23回日本DDS学会、2007. 6. 14-15
- 67) 日置敦子、川野久美、服部喜之、米谷芳枝、血中滞留性リポソームのin vitro 放出性評価、第51回日本薬学会関東支部大会、2007. 10. 6
- 68) 勢子祐貴、羽山明宏、山本竜広、横山昌幸、小野瀬絵里、川野久美、服部喜之、米谷芳枝、新規葉酸修飾カンプトテシン封入高分子ミセルの体内分布と抗腫瘍効果、第51回日本薬学会関東支部大会、2007. 10. 6
- 69) 古賀公子、服部喜之、米谷芳枝、悪性内分泌腫瘍のRETを標的としたsiRNAによる遺伝子治療、第51回日本薬学会関東支部大会、2007. 10. 6
- 70) 萩原彩子、服部喜之、米谷芳枝、癌細胞へのsiRNA送達用脂質ナノ粒子の開発、第51回日本薬学会関東支部大会、2007. 10. 6
- 71) 白石貢一、川野久美、箕輪卓也、米谷芳枝、横山昌幸、第3回日本分子イメージング学会総会、2008. 5. 22、腫瘍イメージングを目指した高分子ミセル型MRI造影剤の開発

- 72) 西原正通、村上義彦、篠田貴志、山本潤、横山昌幸、第24回日本DDS学会学術集会、2008.6.30、刺激応答性高分子ミセルのための多機能型両親媒性ブロックコポリマーの合成と評価
- 73) 白石貢一、川野久美、箕輪卓也、米谷芳枝、横山昌幸、第24回日本DDS学会学術集会、2008.6.30、高分子ミセル型MRI造影剤の腫瘍への集積挙動
- 74) 原田佳子、山本竜広、横山昌幸、川野久美、米谷芳枝、第24回日本DDS学会学術集会、2008.6.30、カンブトテンシン内包高分子ミセル作製における溶媒の影響
- 75) 箕輪卓也、川野久美、白石貢一、横山昌幸、米谷芳枝、第24回日本DDS学会学術集会、2008.6.30、Gd封入リポソーム製剤のMRIによる腫瘍集積性の評価
- 76) Masamichi Nishihara, Tomoo Inoue, Yoji Yamashita, Shinichiro Sugiyama, Yukihiko Sonoda, Toshihiro Kumabe, Teiji Tominaga, Masayuki Yokoyama, 2008.7.14, The 35th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, Evaluation of the therapeutic efficacy and Adriamycin distribution encapsulated in polymeric micelles by convection-enhanced delivery
- 77) 白石貢一、川野久美、箕輪卓也、米谷芳枝、横山昌幸、2008.7.14, The 35th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, Polymeric Micelles for MRI Contrast Agent, Tumor Targeting and Imaging by Magnetic Resonance Imaging
- 78) 白石貢一、川野久美、箕輪卓也、米谷芳枝、横山昌幸、2008.9.12, 2008 World Molecular Imaging Congress, *In vivo* tumor targeting and imaging of PEG-based polymeric micelle MRI contrast agent
- 79) 横山昌幸、西原正通、白石貢一、原田佳子、佐藤 琢、第57回高分子討論会、2008.9.24、薬物と造影剤のターゲティングのための高分子ミセルキャリアー
- 80) 白石貢一、川野久美、箕輪卓也、米谷芳枝、横山昌幸、第57回高分子討論会、2008.9.24、高分子ミセルを用いたMRI造影剤の作製と腫瘍のイメージング
- 81) 西原正通、村上義彦、篠田貴志、山本潤、横山昌幸、第57回高分子討論会、2008.9.24、温度及び光応答性を有した高分子ミセルの作製と評価
- 82) Takanori Kawaguchi, Masamichi Nishihara, Masayuki Yokoyama, Takashi Honda, 2008.10.29, 第67回日本癌学会学術総会、Immunohistochemical demonstration on tumor targeting of high molecular polymeric micelle In rat ascites hepatoma AH109
- 83) 原田佳子、山本竜広、川野久美、米谷芳枝、横山昌幸、日本バイオマテリアル学会学術集会、2008.11.18、高分子ミセルへの薬物封入に及ぼす溶媒の影響
- 84) 佐藤 琢、樋口ゆり子、川上茂、橋田充、首藤紘一、影近弘之、横山昌幸、日本バイオマテリアル学会学術集会、2008.11.18、合成レチノイド封入高分子ミセルの調整放出特性
- 85) 佐藤 琢、樋口ゆり子、川上茂、橋田充、影近弘之、横山昌幸、2008.11.22、第19回日本レチノイド研究会学術集会、合成レチノイドAm80およびLE540の高分子ミセルへの封入と放出制御の評価
- 86) 奥田知将、川上 茂、樋口ゆり子、岡 芳美、佐藤 琢、横山昌幸、橋田 充、癌治療効果向上を目的としたN-(4-hydroxyphenyl)retinamide(4-HPR)封入高分子ミセル製剤の開発、

日本薬学会第128年会、横浜、2008年3月26—28日

- 87) T. Kawaguchi, M. Yokoyama:
Immunohistochemical demonstration on tumor targeting of high molecular polymeric micelle in rat ascites hepatoma AH109A. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, pp357, 2008.
- 88) 川口隆憲、西原正通、山本竜広、本多たかし、高分子ミセルの生体有害性の実験的検討。Drug Delivery System 23(3):pp34, 2008.
- 89) 川口隆憲、高分子ミセルの腫瘍標的化の機序。日本病理学会会誌、97巻1号: pp313, 2008.
- 90) 堀 勝義、腫瘍血流制御のがん治療における意義、第26回腫瘍循環病態研究会、仙台、2008年2月8日
- 91) 堀 勝義、西原正通、横山昌幸、高分子ミセルの腫瘍変性領域への集積、第24回日本DDS学会、東京、2008年6月29-30日
- 92) 樋口ゆり子、川上 茂、佐藤 琢、横山昌幸、橋田 充、合成レチノイドAm80内封高分子ミセルによる新規腹膜播種治療法の確立、日本薬学会第129年会、京都、2009年3月26-28日
- 93) 堀田洋介、濱口哲弥、SN-38内包高分子ミセル(NK012)の臨床第I相試験 - 中間報告-。第24回日本DDS学会、東京。
- 94) 中島貴子、濱口哲弥、胃癌同所異色腹膜播種マウスモデルにおけるSN-38内包ミセルNK012の抗腫瘍効果の検討。第24回日本DDS学会、東京。
- 95) Doi T, Fuse N, Ohtsu A, et al.: Phase I dose escalation study of NK012, polymer micelle of irinotecan metabolite SN-38, in patients with advanced cancer.: abstract from 20th EORTC-NCT-AACR symposium on "Molecular targets and Cancer Therapeutics". 2008

- 96) 箕輪 卓也、川野 久美、白石 貢一、横山 昌幸、米谷 芳枝、Gd封入リポソーム製剤のMRIによる腫瘍集積性の評価、フィジカル・フォーラムフォーラム2008、東京、2008年3月24-25日
- 97) 箕輪 卓也、川野 久美、白石 貢一、横山 昌幸、米谷 芳枝、Gd封入リポソームのDCE-MRIによる腫瘍血管透過性の評価、第3回日本分子イメージング学会学術大会、埼玉、2008年5月22-23日
- 98) 箕輪 卓也、川野 久美、白石 貢一、横山 昌幸、米谷 芳枝Gd封入リポソーム製剤のMRIによる腫瘍集積性の評価、第24回日本DDS学会、東京、2008年6月29-30日
- 99) 箕輪 卓也、川野 久美、栗林 秀人、白石 貢一、服部 喜之、横山昌幸、米谷 芳枝、Gd封入リポソーム造影剤を用いたDCE-MRIによるTGF- β 阻害剤の評価、日本薬学会第129年会、京都、2009年3月26-28日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

(1)平成19年3月10日に特願2007-61134「高分子ミセル型MRI造影剤」を特許出願。発明者は白石貢一、横山昌幸

(2)横山昌幸、佐藤 琢、川上 茂、樋口ゆり子、橋田 充: 活性成分封入高分子ミセル及び活性成分の溶出制御方法、特願2008-292740

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Masayuki Yokoyama	Thermoresponsive polymer assemblies for tumor targeting	K. Kono	Nanoparticles for Pharmaceutical Applications, MML Series, volume 8	Kentus Books	Boca Raton	2006	363-393
横山昌幸	ドラッグデリバリーシステム（ターゲティング、安定化）		再生医療の基礎シリーズ5-生医学と工学の接点-、再生医療のためのバイオマテリアル	コロナ社	東京	2006	179-203
Masayuki Yokoyama	Polymeric Micelles as Nanosized Drug Carrier Systems	A. J. Domb, Y. Tabata, M. N. V. Ravi Kumar, and S. Farber	Nanoparticles for Pharmaceutical Applications	American Scientific Publishers	Stevenson Ranch	2007	63-72
横山昌幸	高分子ミセルを用いたナノメディン	宇理須恒雄	ナノメディン：ナノテクの医療応用	オーム社	東京	2008	102-118
横山昌幸	高分子ミセル	岡田弘晃	機能性DDSキャリアの製剤設計	シーエムシー出版	東京	2008	42-54
T. Kawaguchi, S. Imai, S. Haga, J. Morimoto, T. Honda	Demonstration and partial identification of aberrant Mucl bearing Tn antigen in rat ascites hepatoma AH109A cells with strong lymph node metastasis propensity	A. Watanabe	Cancer Metastasis Research	Nova Science Publisher	New York	2008	147-163

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Masato Watanabe, Kumi Kawano, Masayuki Yokoyama, Praneet Opanasopit, Teruo Okano, and Yoshie Maitani,	Preparation of camptothecin- loaded polymeric micelles and evaluation of their incorporation and circulation stability,	Internationa l J. of Pharmaceutic s	308	183-189	2006
Kumi Kawano, Masato Watanabe, Tatsuhiro Yamamoto, Masayuki Yokoyama, Praneet Opanasopit, Teruo Okano, and Yoshie Maitani	Enhanced antitumor effect of camptothecin loaded in long- circulating polymeric micelles,	J. Controlled Release	112	329- 332	2006
Y. Murakami, M. Yokoyama, T. Okano, H. Nishida, Y. Tomizawa, M. Endo and H. Kurosawa,	A novel synthetic tissue-adhesive hydrogel using a crosslinkable polymeric micelle,	Journal of Biomedical Materials Research	80 A	421- 427	2007
Emiko Nakamura, Kimiko Makino, Teruo Okano, Tatsuhiro Yamamoto, and Masayuki Yokoyama	A polymeric micelle MRI contrast agent with changeable relaxivity,	J. Controlled Release	114 (3)	325- 333	2006
Masamichi Nakayama, Teruo Okano, Takanari Miyazaki, Fukashi Kohori, Kiyotaka Sakai, and Masayuki Yokoyama	Molecular design of biodegradable polymeric micelles for temperature- responsive drug release,	J. Controlled Release	115	46- 56	2006
Masayuki Yokoyama	Polymeric Micelle Drug Carriers for Tumor Targeting	Polymeric Drug Delivery I, Particulate Drug Carriers	2006	27-39	2006

横山昌幸	DDS (ドラッグデリバリーシステム)	材料の科学と工学 (日本材料学会誌)	43 (4),	168-172	2006
横山昌幸	DDSに用いられるナノサイズのキャリア	Drug Delivery System	21 (6)	615-622	2006
M. Furuhata, H. Kawakami, K. Toma, Y. Hattori, Y. Maitani	Intracellular delivery of proteins in complexes with oligoarginine - modified liposomes and the effect of oligoarginine length	Bioconjugate Chemistry	17	935-942	2006
Y. Hiruta, Y. Hattori, K. Kawano, Y. Obata, Y. Maitani	Novel ultra-deformable vesicles entrapped with bleomycin and enhanced to penetrate rat skin.	<i>J. Control. Release</i>	113	146-154	2006
Y. Hattori, M. Sakaguchi and Y. Maitani	Folate-linked lipid-based nanoparticles deliver a NFκB decoy into activated murine macrophage-like RAW264.7 cells	Biol. Pharm. Bull.	29	1516-1520	2006
Y. Hattori and Y. Maitani	Two-step transcriptional amplification-lipid-based nanoparticles using PSMA or midkine promoter for suicide gene therapy in prostate cancer.	Cancer Science	97	787-798	2006
S. Igarashi, Y. Hattori, Y. Maitani	Biosurfactant MEL-A enhances cellular association and gene transfection by cationic liposome	<i>J. Control. Release</i>	112	362-368	2006
M. Furuhata, H. Kawakami, K. Toma, Y. Hattori, Y. Maitani	Design, synthesis and gene delivery efficiency of novel oligo-arginine linked PEG-lipids: effect of oligo-arginine length	Int. J. Pharm.	316 (1-2)	109-116	2006

Fumiaki Koizumi, Masayuki Kitagawa, Takahito Negishi, Takeshi Onda, Shin-ichi Matsumoto, Ttsuya Hamaguchi, and Yasuhiro Matsumutra	Novel SN-38- incorporating polymeric micelles, NK012, eradicate vascular endothelial rowth factor- secreting bulky tumors	Cancer Research	66	10048- 10056	2006
Kawakami, S. Suzuki, F. Yamashita, M. Hashida	Induction of apoptosis in A549 human lung cancer cells by all-trans retinoic acid incorporated in DOTAP/cholesterol liposomes	Journal of Controlled Release	110	514-521	2006
N. Chansri, S. Kawakami, F. Yamashita, M. Hashida	Inhibition of liver metastasis by all- trans retinoic acid incorporated in O/W emulsions in mice	Internationa l Journal of Pharmaceutic s	321 (1-2)	42-49	2006
W. Yeeprae, S. Kawakami, S. Suzuki, F. Yamashita, M. Hashida	Physicochemical and pharmacokinetic characteristics of cationic liposomes	Pharmazie	61 (2)	102-105	2006
S. Suzuki, S. Kawakami, N. Chansri, F. Yamashita, M. Hashida	Inhibition of pulmonary metastasis in mice by all-trans retinoic acid incorporated in cationic liposomes	Journal of Controlled Release	116 (1)	58-63	2006
T. Kawaguchi et al.	Expression of Vinca villosa gglutin (VVA)-binding glycoprotein in Primary breast cancer cells in relation to lymphatic metastasis: is atypical MUC1 bearing Tn antigen a receptor of VVA?	Breast Cancer Research and Treatment	98	31-43	2006

H. Suzuki, T. Kawaguchi et al.	Prognostic impact of p53 protein overexpression in patients with node-negative lung adenocarcinoma	Cancer Letters	237	242-247	2006
Tatsuhiko Yamamoto, Masayuki Yokoyama, et al.	What are determining factors for stable drug incorporation into polymeric micelle carriers? Consideration on physical and chemical characters of the micelle inner core	J. Controlled Release	123	11- 18	2007
M. Nakayama, M. Yokoyama, et al.	Thermal modulation of intracellular drug distribution using thermoresponsive polymeric micelles	Reactive & Functional Polymers	67	1398- 1407	2007
Y. Murakami, M. Yokoyama, T. et al.	A novel synthetic tissue-adhesive hydrogel using a crosslinkable polymeric micelle.	Journal of Biomedical Materials Research	80 A	421- 427	2007
A. Hayama, M. Yokoyama, Y. Maitani, et al.	Polymeric micelles modified by folate-PEG-lipid for targeted drug delivery to cancer cells in vitro	J. Nanoscience and Nanotechnology	8	1- 6	2007
横山昌幸	薬物ターゲティングとMRI造影剤	映像情報 Medical	39	398-404	2007
横山昌幸	DDS (ドラッグデリバリーシステム)	マテリアルインテグレーション	20	38-43	2007
横山昌幸	高分子ミセルターゲティング	炎症と免疫	16	21-26	2008
白石貢一、横山昌幸	ターゲティングを用いたMRI造影剤	Drug Delivery System	23	33-39	2008
H. L. Ma, Y. Maitani, et al.	Magnetic targeting after femoral artery administration and biocompatibility assessment of superparamagnetic iron oxide nanoparticles	J. Biomed. Mater. Res. A.	84	598-606	2008

H. L. Ma, Y. Maitani, et al.	Superparamagnetic iron oxide nanoparticles stabilized by alginate; Pharmacokinetics, tissue distribution, and applications in detecting liver cancers.	International Journal of Pharmaceutics	354	217-226	2008
T. Okuda, S. Kawakami, M. Yokoyama, et al.	Block copolymer design for stable encapsulation of N-(4-hydroxyphenyl) retinamide into polymeric micelles in mice	International Journal of Pharmaceutics	in press		2008
T. Terada, S. Kawakami, et al.	Optimization of tumor-selective targeting by basic fibroblast growth factor-binding peptide grafted PEGylated liposomes	Journal of Controlled Release	119	262-270	2007
W. Wijagkanalan, S. Kawakami, et al.	Efficient targeting to alveolar macrophages by intratracheal administration of mannosylated liposomes in rats.	Journal of Controlled Release	125	121-130	2008
Shio Y., Kawaguchi, T., et al.	Carbohydrate status detecting by PNA is changeable through cancer prognosis from primary to metastatic nodal site: A possible prognostic factor in patient with node-positive lung adenocarcinoma	Lung Cancer	57	187-192	2007
Hamaguchi T. et al.	A Phase I and pharmacokinetic study of NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation.	Br J Cancer	97	170-176	2007

Minami H, Hamaguchi T. et al.	Irinotecan pharmacokinetics/phar macodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: role of UGT1A1*6 and *28. . . 20	Pharmacogeneti cs and Genomics	17	497-504	2007
Sai K, Hamaguchi T. et al.	Impact of CYP3A4 haplotypes on irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer Patients. Cancer Chemother Pharmacol	Cancer Chemother Pharmacol	in press		2008
濱口哲弥	臨床試験に入ったミセル 体 (タキソール内包 ミセルNK105)	Mebio Oncology	4	58-67	2007
濱口哲弥	ポリマーミセル抗がん 剤の作用機序と臨床導 入	血液・腫瘍科	54	702-709	2007
Narin Chansri, Shigeru Kawakami, et al.	Anti-tumor Effect of All- <i>Trans</i> Retinoic Acid Loaded Polymeric Micelles in Solid Tumor Bearing Mice	Pharmaceutical Research	25	428-434	2008
Akihiro Hayama, Yoshie Maitani, et al.	Polymeric micelles modified by folate- PEG-lipid for targeted drug delivery to cancer cells in vitro	8	67	3085-3090	2008
Tomoyuki Okuda, Shigeru Kawakami, et al.	Block copolymer design for stable encapsulation of N-(4- hydroxyphenyl)reti namide into polymeric micelles in mice	J. of Pharmaceutics	357	318-322	2008
Yoshihiko Murakami, Masayuki Yokoyama et al.	A simple hemostasis model for the quantitative evaluation of hydrogel-based local hemostatic biomaterials on tissue surface	Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	65	186-189	2008
Hiroyuki Koide, Masayuki Yokoyama, et al.	Particle size- dependent triggering of accelerated blood clearance phenomenon	International Journal of Pharmaceutics	362	197- 200	2008

Masamichi Nishihara, Masayuki Yokoyama, et al.	Synthesis and Characterization of A Temperature-responsive Amphiphilic Block Copolymer Containing a Liquid Crystalline Unit	Chemistry Letters	37	1214-1215	2008
Kouichi Shiraishi, Masayuki Yokoyama, et al.	Preparation and in vivo imaging of PEG-poly(L-lysine)-based polymeric micelle MRI contrast agents	Journal of Controlled Release			in press
Takanori Kawaguchi, Masayuki Yokoyama, et al.	Histological study on side effects and tumor targeting of a block copolymer micelle on rats	Journal of Controlled Release			in press
Tomoyuki Okuda, Shigeru Kawakami, et al.	Enhanced in vivo antitumor efficacy of fenretinide encapsulated in polymeric micelles	International Journal of Pharmaceutics			in press
Taku Satoh, Masayuki Yokoyama, et al.	Encapsulation of the synthetic retinoids Am80 and LE540 into polymeric micelles and the retinoids release control,	Journal of Controlled Release			in press
横山昌幸	高分子ミセルターゲティング	炎症と免疫	16	21-26	2008
白石貢一、横山昌幸	ターゲティングを用いたMRI造影剤	Drug Delivery System	23	33-39	2008
横山昌幸	薬物キャリアに用いられる高分子材料	Drug Delivery System	23	610-617	2008
Yukari Kuramoto, Shigeru Kawakami, et al.	Efficient peritoneal dissemination treatment by immunostimulatory phosphorothioate-type CpG DNA/cationic liposome complex in mice	Journal of Controlled Release	126 (3)	274-280	2008

Yukari Kuramoto, Shigeru Kawakami, et al.	Mannosylated cationic liposomes/CpG DNA complex for the treatment of hepatic metastasis after intravenous administration in mice	J Pharm Sci	98 (3)	1193-1197	2009
H. L. Ma, Y. Maitani. et al.	Magnetic targeting after femoral artery administration and biocompatibility assessment of superparamagnetic iron oxide nanoparticles	Journal of Biomedical Materials Research Part A.	84A (3)	598-606	2008
H. L. Ma, Y. Maitani. et al.	Superparamagnetic iron oxide nanoparticles stabilized by alginate: Pharmacokinetics, tissue distribution, and applications in detecting liver cancers	International Journal of Pharmaceutics	354 (1-2)	217-226	2008
M. Watanabe, Y. Maitani. et al.	In vivo antitumor activity of camptothecin incorporated in liposomes formulated with an artificial lipid and human serum albumin	Journal of Controlled Release	127	231- 238	2008

Thermoresponsive Polymer Assemblies for Tumor Targeting

Masayuki Yokoyama

Kanagawa Academy of Science and Technology, Kanagawa, Japan

Summary

This chapter presents a general review of thermoresponsive block copolymer assemblies (micelles) for drug delivery to solid tumors. It provides a state of the art description of polymeric micelles, and their application in targeted delivery of drugs for cancer chemotherapy. The topics discussed include, among others, type of polymer micelles, polymeric micelles as drug carriers, passive targeting and active targeting of polymer micelles, conventional and thermoresponsive polymer micelles, multi-targeting strategies, copolymer structures and preparation of thermoresponsive polymer micelles, enhanced permeability and retention of polymer micelles in solid tumor vasculature, mechanism of temperature changes in micelle core, and the relationships between copolymer structure, thermosensitivity, micelle stability and drug release. Includes 81 references and 15 illustrations.

1 Introduction

Drug targeting is defined as selective drug delivery to the site, organ, tissue or cells where pharmacological activity of the drug is needed. By enhancing biological activity of the drug at the target, or reducing its toxic side effects at nontarget sites, through selective delivery a better therapeutic index can be achieved. Drug targeting may involve a passive mechanism based on the physicochemical properties of the drug carrier, or an active mechanism by attachment of a site specific agent (most notably monoclonal antibodies) [1,2]. In other words, active targeting aims to enhance the delivery of the drug to the target site by utilizing biologically specific interactions such as antigen-antibody binding or a locally applied trigger such as magnetism, heating or sonication.

On the other hand, passive targeting is defined as a methodology to increase the target/nontarget ratio of the delivered drug by physicochemical properties of the carrier such as particle size, ionic charge or hydrophilicity-hydrophobicity. These properties determine the distribution, metabolism, and excretion of the drug carrier in anatomical, histological, and physiological conditions of body. In passive targeting, the target/nontarget delivery ratio can be improved by minimizing nonspecific interactions between the drug carrier and nontarget organ, tissue, and cell, as discussed more fully later (see also Chapter 2).

Drug carriers in both methodologies of passive and active targeting include various polymeric and nano- and microparticulates (nano- and microcapsules), liposomes, and more recently dendrimers and polymer assemblies or polymer micelles.

In this chapter, I focus on block copolymer assemblies (micelles, Figure 1), and provide an introduction to passive targeting of polymeric micelles, before discussing active targeting of thermoresponsive polymeric micelles in some detail. Although active and passive targeting are discussed separately, in practice active targeting is always accompanied by some passive targeting, and thus an understanding of passive element of active targeting is essential for the following three reasons.

- 1 The great majority of organs and tissues are usually nontarget sites. Even liver, which is one of the largest sites, occupies only 2% in weight of the whole body. That is, when targeting a drug to the liver, 98% of the body is the nontarget site. Once drug carrier systems are captured at nontarget sites, they cannot access the target site. Therefore, reduction of nonspecific capture at nontarget sites is essential to maximize the amount of drug that would be left for active targeting.

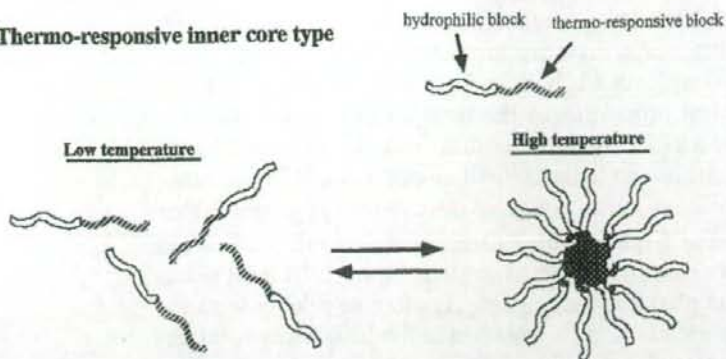
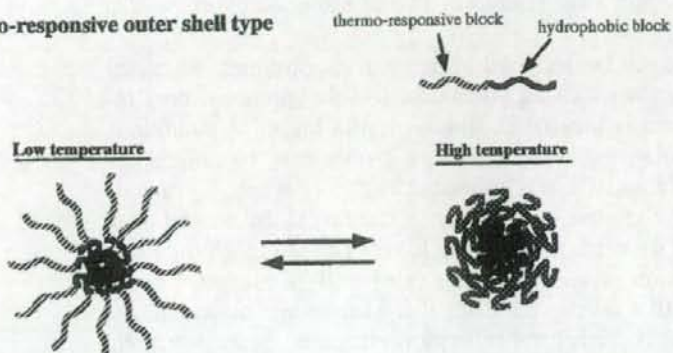
(A) Thermo-responsive inner core type**(B) Thermo-responsive outer shell type**

Figure 1: Schematic illustration of two types of thermoresponsive polymeric micelles in which thermal responsiveness may reside in the core polymer segment or shell polymer segment.

- 2 Passive capture of the drug carrier by nontarget sites precedes site specific interactions involved in most active targeting systems, except for intravascular targets such as lymphocytes and vascular endothelial cells. But most targets are located in extravascular space; to reach these targets through the bloodstream, the first step must be translocation of the carrier through vascular endothelium, followed by permeation through interstitial space. Even for active targeting systems based on biologically specific receptors on the cells surface such as tumor specific antigens, some passive transfer through the endothelium before active targeting is still unavoidable.