

Shun'ichi KURODA (Osaka University, the institute of Scientific and Industrial Research,(ISIR), Ibaraki, Japan) International Meeting: The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses (August 17-21, 2008; UCSD, USA)

用ナノ粒子: 黒田俊一, 谷澤克行, 飯嶋益巳, 鄭基晩, 平松紳吾 (出願人: 東レ(株), 大阪大学) 特願 2008-269000 (平成 20 年 10 月 17 日)

2. 実用新案登録  
該当なし

3. その他  
該当なし

⑨ ENHANCEMENT OF CELLULAR UPTAKE OF HBV ENVELOPE L-DERIVED BIO-NANOCAPSULES BY LIVER-SPECIFIC EXPRESSION OF SCCA1 IN TRANSGENIC RAT MODEL: Takeshi Kasuya, Takashi Matsuzaki, Mitsuo Yamada, Katsuyuki Tanizawa, Shun'ichi Kuroda (Osaka University, the institute of Scientific and Industrial Research,(ISIR), Ibaraki, Japan) International Meeting: The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses (August 17-21, 2008; UCSD, USA)

⑩ ANALYSIS OF THE FUSOGENIC ACTIVITY OF THE HBV L PROTEIN UTILIZING BIO-NANOCAPSULE: Takashi Matsuzaki, Yasuo Sasaki, Takeshi Kasuya, Katsuyuki Tanizawa, Shun'ichi Kuroda (Osaka University, the institute of Scientific and Industrial Research,(ISIR),Ibaraki, Japan) International Meeting: The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses (August 17-21, 2008; UCSD, USA)

⑪ In Vivo Delivery of Bio-nanocapsules Displaying L4-PHA Isolectin to Malignant Tumors Overexpressing N-Acetylglucosaminyl-transferase V: T Kasuya, J Jung, H kadoya, T Matsuzaki, K Tatematsu, T Okajima, E Miyoshi, K Tanizwa, S Kuroda, (Osaka University, Japan) 35th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society (July 12-16, 2008; New York Hilton Hotel, USA)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許出願

① 免疫学的測定用ビオチン化ナノ粒子: 平松紳吾, 鄭基晩, 畠平智子, 金森大典, 角矢博保, 黒田俊一, 谷澤克行 (出願人: 国立大学法人 大阪大学, 東レ(株), (株)ピークル) 特願 2008-001124 (平成 20 年 1 月 8 日)

② 抗体/抗原結合能を有する高感度免疫学測定

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進研究事業)  
分担研究報告書

ナノサイズリボソームを用いた急性心筋梗塞治療法の開発  
抗 HB-EGF 抗体結合リボソームの開発

研究分担者 目加田 英輔 大阪大学微生物病研究所 教授

### 研究要旨

本研究は、ナノサイズリボソームを心筋特異的に集積し、心筋特異的な薬物送達システム(DDS)を開発し、その様なリボソームを用いた新しい心筋梗塞治療薬を創薬しようとするものである。研究分担者は、心不全で発現上昇する細胞増殖因子 HB-EGF について、その生理的、病理的意義、作用機構について研究を進めてきた。また、HB-EGF に対するモノクローナル抗体を多数分離し、そのキャラクター化を行ってきた。研究分担者は自らの研究背景をもとに、研究代表者がすすめつつある心筋特異的DDSにおいて、その分子標的として考えられる HB-EGF について、標的としての妥当性の検討、および抗 HB-EGF 抗体結合リボソーム作製に対する準備を行った。

### A. 研究目的

今年度は、DDSの分子標的としてHB-EGFを用いることの妥当性の検討、および抗 HB-EGF 抗体結合リボソーム作製に対する準備を行う。

### B. 研究方法

HB-EGF は膜型前駆体(proHB-EGF)として合成され、その後細胞表面でプロテアーゼにより切断を受けて、分泌型 HB-EGF となる。また、ジフテリア毒素は proHB-EGF に結合して、エンドサイトーシスによって細胞内に侵入し、毒性を発揮する。したがって、proHB-EGF は細胞内に物質を取り込むための受容体機能は保持していると考えられる。これまでに報告された HB-EGF やジフテリア毒素の細胞内取り込みに関する研究、研究分担者の過去の実験データを詳細に解析し、DDSとして HB-EGF を利用する妥当性、有効な条件を検討する。

HB-EGF をDDSの標的とした場合に、標的的特異的リボソームに使用する抗 HB-EGF 抗体として最も優れたモノクローナル抗体クローンの選別を、結合特異性、結合の強さ、等の試験を実施して決定する。

### C. 研究結果

HB-EGF を分子標的としたDDSが、十分に物質送達システムとして機能することをこれまでの研究資料・実験データ等から確認した。リボソームに標的的特異性を持たすために抗 HB-EGF モノクローナル抗体を結合させることが妥当であると考え、これまで分離した約10種類の抗 HB-EGF モノクローナル抗体クローンについて、特異性、結合親和性、エピトープマッピング、生産性を詳しく検討し、最も優れていると考えられるモノクローナル抗体を一種選別した。

### D. 考察

リボソームにHB-EGF特異性を持たせる分子としては、抗HB-EGF抗体の他に、ジフテリア毒素が考えられる。ジフテリア毒素は、それ自体が細胞内に取り込まれていく性質があり、DDSとしてより有効な分子である可能性もあるが、分子間凝集が起こりやすいなどタンパク化学的には扱いにくい分子であり、創薬という点では解決すべき問題点が多い。今後は、どちらが本研究目的に有効であるかについても



検討していく予定である。

## E. 結論

DDSの分子標的としてHB-EGFを用いることの妥当性の検討およびHB-EGFを認識する分子について検討を行い、これまでに分離した抗HB-EGFモノクローナル抗体の中から最適なクローン1種を選択した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Yagi H, Yotsumoto F, Sonoda K, Kuroki M, Mekada E, Miyamoto S. Synergistic antitumor effect of paclitaxel with CRM197, an inhibitor of HB-EGF, in ovarian cancer. (2009) *Int J Cancer* 124:1429-1439.

Miyamoto S, Yagi H, Yotsumoto F, Kawarabayashi T, Mekada E. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor as a new target molecule for cancer therapy. *Adv Exp Med Biol.* (2008) 622:281-295.

Miyado K, Yoshida K, Yamagata K, Sakakibara K, Okabe M, Wang X, Miyamoto K, Akutsu H, Kondo T, Takahashi Y, Ban T, Ito C, Toshimori K, Nakamura A, Ito M, Miyado M, Mekada E, Umezawa A. The fusing ability of sperm is bestowed by CD9-containing vesicles released from eggs in mice. (2008) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 105:12921-12926.

Takeda Y, He P, Tachibana I, Zhou B, Miyado K, Kaneko H, Suzuki M, Minami S, Iwasaki T, Goya S, Kijima T, Kumagai T, Yoshida M, Osaki T, Komori T, Mekada E, Kawase I. Double deficiency of tetraspanins CD9 and CD81 alters cell motility and protease production of macrophages and causes COPD-like phenotype in mice. (2008) *J Biol Chem.* 283:26089-26097.

Tanigawa, M., Miyamoto, K., Kobayashi, S., Sato, M., Akutsu, H., Okabe, M., Mekada, E., Sakakibara, K., Miyado, M., Umezawa, A., Miyado, K. Possible involvement of CD81 in acrosome reaction of sperm in mice. (2008) *Mol Reprod Dev.* 75, 150-155.

Minami, S., Iwamoto, R. and Mekada, E. HB-EGF decelerates cell proliferation synergistically with TGF- $\alpha$  in perinatal distal lung development. (2008) *Dev. Dyn.* 237, 247-258.

Yotsumoto, F., Yagi, H., Suzuki, S.O., Oki, E., Tsujioka, H., Hachisuga, T., Sonoda, K., Kawarabayashi, T., Mekada, E., and Miyamoto, S. Validation of HB-EGF and amphiregulin as targets for human cancer therapy. (2008) *Biochem Biophys Res Commun.* 365, 555-561.

### 2. 学会発表

1. 日本細胞生物学会総会 2008

ミニシンポジウム

1. Iwamoto R, Mekada E Role of ectodomain shedding for HB-EGF physiological functions.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

1. 特許出願

1件

特願2009-23653(出願日:2009年2月4日)

発明の名称:HB-EGF結合性タンパク質複合体  
発明者:南野哲男、目加田英輔、浅井知浩、高島成二、朝野仁裕

2. 実用新案登録

現在のところなし

3. その他

特記すべき事項なし

研究要旨

急性心筋梗塞後致死的不整脈治療を目標としたリボソーム製剤の効果評価

A. 研究目的

抗不整脈薬 X は、強力な不整脈抑制効果をもつが、重篤な副作用が課題となっている。そこで本研究では、薬物 X の心筋梗塞部位への選択的集積による不整脈抑制作用の増強ならびに副作用軽減を目指し、リボソーム化薬物 X の開発を行い、心筋梗塞後致死的不整脈に対する効果を評価した。

B. 研究方法

ラットをペントバルビタールナトリウム（35～45 mg/kg, i.p.）で麻酔後、背位に固定し、気道に気管チューブを経口的に挿入し、小動物用人工呼吸器により人工呼吸（Tidal volume：1.5～2.0 mL/stroke、呼吸回数：70 strokes/min）を施し、胸部側壁を開胸して心臓を露出する。糸付縫合針を用いて左冠動脈前下行枝（LAD）を5分間閉塞する。この時、心電図用アンプを介して心電図を測定し、閉塞の有無を ST 電位の変化及び心筋色で確認する。閉塞5分後に血流を再灌流させることにより心筋虚血再灌流モデルを作製した。予め大腿静脈内に挿入したカテーテルを用いて持続投与する。再灌流後に発生する心室細動（ventricular fibrillation：VF）ならびに死亡を確認した。

C. 研究結果

生理食塩水投与群では、VF 発症率が 100%、死亡率も 100%であった（n=6）。薬剤 X 単独投与群では VF 発症率が 83%、死亡率も 66%であった（n=6）。一方、リボソーム化薬剤 X 投与群

では、VF 発症率が 0%、死亡率も 0%であった（n=6）。

D. 考察

これまで心筋虚血再灌流領域には、ナノサイズリボソームが集積することを示してきた。今回、リボソーム化薬剤 X 同領域への集積性の増加により致死的不整脈抑制作用が増強したものと考えられる。

E. 結論

リボソーム化薬剤 X は急性心筋梗塞後致死的不整脈治療薬として有望であり、今後、大型動物を用いたモデルでの検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

①M. Hori and K. Nishida, Oxidative stress and left ventricular remodeling after myocardial infarction Cardiovascular Research 81(3), 457-464, 2009

②T. Koyama, Y. Nakaoka, Y. Fujio, H. Hirota, K. Nishida, S. Sugiyama, K. Okamoto, K. Yamauchi-Takihara, M. Yoshimura, S. Mochizuki, M. Hori, T. Hirano, and N. Mochizuki, Interaction of scaffolding adaptor protein Gab1 with tyrosine phosphatase SHP2 negatively regulates IGF-I-dependent myogenic differentiation via the ERK 1/2 signaling pathway J. of Biological Chemistry 283(35) 24234-24244 2008

③Fu HY, Minamino T, Tsukamoto O, Sawada T, Asai M, Kato H, Asano Y, Fujita M, Takashima



S, Hori M, Kitakaze M. (2008). Overexpression of endoplasmic reticulum-resident chaperone attenuates cardiomyocyte death induced by proteasome inhibition. *Cardiovasc Res*.

④Hori, M. and K. Nishida (2008). Toll-like receptor signaling: defensive or offensive for the heart? *Circ Res* 102(2): 137-9.

⑤Kato H, Takashima S, Asano Y, Shintani Y, Yamazaki S, Seguchi O, Yamamoto H, Nakano A, Higo S, Ogai A, Minamino T, Kitakaze M, Hori M. (2008). Identification of p32 as a novel substrate for ATM in heart. *Biochem Biophys Res Commun* 366(4): 885-91.

⑥Nishino M, Hoshida S, Kato H, Egami Y, Shutta R, Yamaguchi H, Tanaka K, Tanouchi J, Hori M, Yamada Y. (2008). Preprocedural statin administration can reduce thrombotic reaction after stent implantation. *Circ J* 72(2): 232-7.

⑦Sato H, Kinjo K, Ito H, Hirayama A, Nanto S, Fukunami M, Nishino M, Lim YJ, Kijima Y, Koretsune Y, Nakatani D, Mizuno H, Shimizu M, Hori M; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS)-LIPID Study Investigators. (2008). Effect of early use of low-dose pravastatin on major adverse cardiac events in patients with acute myocardial infarction: the OACIS-LIPID Study. *Circ J* 72(1): 17-22.

⑧Taniike M, Yamaguchi O, Tsujimoto I, Hikoso S, Takeda T, Nakai A, Omiya S, Mizote I, Nakano Y, Higuchi Y, Matsumura Y, Nishida K, Ichijo H, Hori M, Otsu K. (2008). A Apoptosis signal-regulating kinase 1/p38 signaling pathway negatively regulates physiological hypertrophy. *Circulation* 117(4): 545-52.

⑨Watanabe T, Takeda T, Omiya S, Hikoso S, Yamaguchi O, Nakano Y, Higuchi Y, Nakai A,

Abe Y, Aki-Jin Y, PhD, Taniike M, Mizote I, Matsumura Y, Shimizu T, Nishida K, Imai K, Hori M, Shirasawa T, Otsu K.(2008) Reduction in hemoglobin-oxygen affinity results in the improvement of exercise capacity in mice with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 52: 779-78

## 2. 学会発表

①2008.6.12 11th Annual Toronto International Heart Failure Summit

Oxidative stress-mediated cardiac cell death and ischemic cardiac remodeling

②2008.10.21 ISHR China Section

Oxidative stress for cell death and cardiac remodeling

③2008.7.19 第14回日本心臓リハビリテーション学会

循環器疾患と運動

④2009.3.20-22第73回日本循環器学会総会・学術集会

2009.3.21 特別企画 International Session  
Global Approach for Challenging against Cardiovascular Risk

⑤2009.3.21 会長講演 リスクに挑戦する循環器病学—Cardioprotection from Cardiovascular Risk - From Gene to Population Science-

2009.3.22 市民公開講座 生活習慣から見た心血管病の予防—心血管病のリスクを克服するために—

⑥2009.3.22 ガイドライン解説 脳血管障害、腎機能障害、末梢血管障害を合併した心疾患の管理に関するガイドライン

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究要旨

リポソーム化アデノシンの急性心筋梗塞後生存率・慢性期心臓リモデリングに対する効果の検討

A. 研究目的

リポソーム化アデノシンの心筋梗塞後リモデリングならびに生存率に及ぼす影響を検討する。

B. 研究方法

ラット心筋虚血再灌流モデルは、Bullard et al., Basic Res Cardiol. (2005)の方法に従って作製した。具体的には、9週齢の Wister 系ラットをペントバルビタール 50mg/kg 腹腔内投与で麻酔を行い、気管内挿管を行い人工呼吸開始した後、鼠径静脈にカニューレーションを行い、静脈路を確保する。開胸した後、左冠動脈左前下行枝（LAD）を結紮し虚血心を作製し、心電図をモニターし、心室細動発症時には心臓を直接マッサージする。30分後、結紮を開放し再灌流を行うと心筋梗塞部位が誘導される。蛍光標識リポソームは再灌流 10分前から静脈内投与をおこなった。上記のとおり、心筋梗塞モデルを作成し、大腿静脈よりリポソーム化アデノシンを持続投与した。心筋虚血再灌流モデル作製日又はモデル作製翌日を起算日とし、生存率は3ヶ月間（14週間）観察した。

C. 研究結果

コントロール群 25例、Liposomal adenosine 投与群 28例で評価した。血圧（SBP、DBP、MBP）はコントロール群でそれぞれ  $128 \pm 3$  mmHg、 $109 \pm 3$  mmHg、 $115 \pm 3$  mmHg であった。Liposomal adenosine 投与群の血圧はそれぞれ  $133 \pm 3$  mmHg、 $111 \pm 3$  mmHg、 $119 \pm 3$  mmHg を示し、コントロール群に対して変化は認められなかった。HR はコントロール群で  $419 \pm 7$  beats/min であった。

った。Liposomal adenosine 投与群の HR は  $420 \pm 7$  beats/min を示し、コントロール群に対して変化は認められなかった。LVSP はコントロール群で  $131 \pm 3$  mmHg であった。Liposomal adenosine 投与群の LVSP は  $136 \pm 3$  mmHg を示しコントロール群に対して変化は認められなかった。LVdP/dt はコントロール群で  $7365 \pm 258$  mmHg/sec であった。Liposomal adenosine 投与群の LVdP/dt は  $7773 \pm 238$  mmHg/sec を示し、コントロール群に対して軽度な上昇（コントロール群に対する変化率：106%）が認められた。-LVdP/dt はコントロール群で  $5206 \pm 217$  mmHg/sec であった。Liposomal adenosine 投与群の -LVdP/dt は  $5794 \pm 220$  mmHg/sec を示し、コントロール群に対して軽度な上昇（コントロール群に対する変化率：111%）が認められた。LVEDP はコントロール群で  $5.7 \pm 1.2$  mmHg であった。Liposomal adenosine 投与群の LVEDP は  $4.5 \pm 1.0$  mmHg を示し、コントロール群に対して軽度な低下（コントロール群に対する変化率：79%）が認められた。

14週間の生存率は、コントロール群 86%（生存数：25/29例）、Liposomal adenosine 投与群 100%（生存数：28/28例）であった。Liposomal adenosine 投与群はコントロール群に比べて生存率の有意な改善が認められた。

D. 考察

リポソーム化アデノシンは慢性期心臓機能を改善する傾向が認められ、梗塞後生存率を改



## E. 結論

リボソーム化アデノシンは急性期心筋梗塞サイズ縮小効果のみならず、梗塞後生存率を改善した。心筋梗塞に対する創薬候補として有望であり、企業内 feasibility 試験開始予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hasegawa T, Nakatani S, Kanzaki H, Abe H and **Kitakaze M**. Noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. **J. Am. Coll. Cardiol.** (Img) (in press)
- 2) Kohzu H, Nakatani S, Kyotani S, Kanzaki H, Nakanishi Y and **Kitakaze M**. Noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. **Am. J. Cardiol.** (in press)
- 3) Takahama H, Minamino T, Asanuma H, Fujita M, Asai T, Wakeno M, Sasaki H, Kikuchi H, Hashimoto K, Oku N, Asakura M, Kim J, Takashima S, Komamura K, Sugimachi M, Mochizuki N and **Kitakaze M**. Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats. **J. Am. Coll. Cardiol.** (in press)
- 4) Asai M, Tsukamoto O, Minamino T, Asanuma H, Fujita M, Asano Y, Takahama H, Sasaki H, Higo S, Asakura M, Takashima S, Hori Mi and **Kitakaze M**. PKA rapidly enhances proteasome assembly and activity in vivo canine hearts. **J. Mol. Cell. Cardiol.** (in press)
- 5) Bahrudin U, Morisaki H, Morisaki T, Carrier L, Ninomiya H, Nanba E, Igawa O, Miake J, Yamamoto Y, **Kitakaze M**, Shirayoshi Y and Hisatome I. Role of the ubiquitin proteasome system in the development of heart failure in hypertrophic cardiomyopathy caused by a mutation of cardiac myosin binding protein C. **Journal of Molecular Biology** 384 : 896-907, 2008
- 6) Zhao H, Liao Y, Minamino T, Asano Y, Asakura M, Kim J, Asanuma H, Takashima S, Hori M and **Kitakaze M**. Inhibition of cardiac remodeling by pravastatin is associated chronic heart failure. **J. of Cardiac. Failure** 14(5):426-430, 2008

with amelioration of endoplasmic reticulum stress. **Hypertension Res** (in press)

- 7) Mano A, Nakatani T, Oda N, Kato T, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, Funatsu T, Hashimoto S, Komamura K, Hanatani A, Ueda H, **Kitakaze M**, Kobayashi J, Yagihara T and Kitamura S. **The Journal of Heart and Lung Transplantation** 27(8):869-874, 2008
- 8) Harada K, Ogai A, Takahashi T, **Kitakaze M**, Matsubara H, and Oh H. **Crossveinless-2 controls bone morphogenetic protein signaling.** **J Biol Chem** (in press)
- 9) Ishikura F, Miki A, Iwata A, Toshida T, Shakudo M, Asanuma T, **Kitakaze M**, Shinozaki Y, Mori H and Beppu S. Effect of systemic blood pressure on microcollateral circulation evaluated by real-time contrast echocardiography. **J. Am. Soc. Echocardiography** 21(6):765-769, 2008
- 10) Fu H, Y, Minamino T, Tsukamoto O, Sawada T, Asai M, Kato H, Asano Y, Fujita M, Takashima S, Hori M and **Kitakaze M**. Overexpression of ER-resident chaperone attenuates cardiomyocyte death induced by proteasome inhibition. **Cardiovasc. Res.** 79:600-610, 2008
- 11) Yamano T, Nakatani S, Kanzaki H, Toh N, Amaki M, Tanaka J, Abe H, Hasegawa T, Sawada T, Matsubara H and **Kitakaze M**. Exercise-induced changes of functional mitral regurgitation in asymptomatic or mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. **Am. J. Cardiol.** 102(4):481-485, 2008
- 12) Li F, Zhao H, Takashima S, Asano Y, Shintani Y, Hori M and **Kitakaze M**. Higher mortality in heterozygous neuropilin-1 mice after cardiac pressure overload. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 370(2):317-321, 2008
- 13) Iida O, Nanto S, Uematsu M, Morozumi T, **Kitakaze M** and Nagata S. Cilostazol reduces restenosis following endovascular therapy in patients with femoro-popliteal lesions. **J. of Vascular Surgery** (in press)
- 14) Fujita M, Asakura M, Sanada S, Funaya H, Tsukamoto O, Komamura K, Asanuma H, Taketani S, Isomura T, Nakamaru K, Furukawa H, Sawa Y, Hori M and **Kitakaze M**. Activation of ecto-5'-nucleotidase in the blood and hearts of patients with

- 15) Kato T S, Izawa H, Noda A, Yamada A, Asano H, Nagata K, Murohara T, Kanzaki H, Komamura K, Hashimura K, Ishibashi-Ueda H, Kitakaze M and Yokota M. Heterogeneity in systolic properties as a cause of diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. **Heart** (in press)
- 16) Ohara T, Kim J, Asakura M, Asanuma H, Nakatani S, Hashimura K, Kanzaki H, Funahashi T, Tomoike H and Kitakaze M. Plasma adiponectin is associated with plasma brain natriuretic peptide and cardiac function in healthy subjects. **Hypertension Res.** 31:825-831, 2008
- 17) Yamamoto H, Takashima S, Shintani Y, Yamazaki S, Seguchi O, Nakano A, Higo S, Kato H, Liao Y, Asano Y, Minamino T, Matsumura Y, Takeda H and Kitakaze M. Substrate purification of TNF $\alpha$  induced kinase NUA2. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 365(3):541-547, 2008
- 18) Liao Y, Zhao H, Ogai A, Kato H, Asakura M, Kim J, Asanuma H, Minamino T, Takashima S and Kitakaze M. Atorvastatin slows the progression of cardiac Remodeling in mice with pressure overload and inhibits EGF receptor activation. **Hypertension Res.** 31(2):335-344, 2008
- 19) Kato H, Takashima S, Asano Y, Shintani Y, Yamazaki S, Tsukamoto O, Seguchi O, Yamamoto H, Nakano A, Higo S, Liao Y, Minamino T, Kitakaze M and Hori M. Identification of p32 as a novel ATM substrate in heart. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 366(4):885-891, 2008

## 2. 学会発表

2009. 3. 20-22

第73回日本循環器学会総会・学術集会

Plenary session 2 <Vulnerable Patient/  
Vulnerable Plaque in Acute Coronary Syndrome>  
A Role of Endoplasmic Reticulum Stress in the  
Pathophysiology of Atherosclerotic Plaques  
Associated with Acute Coronary Syndrome.

Kitakaze M, Myoishi M, Asakura M, Kimu C,  
Asanuma H, Tomoike H.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべき事項なし



研究要旨

HB-EGF を標的とした心不全に対する新規 DDS の開発

A. 研究目的

抗HB-EGF抗体を用いて、抗HB-EGF抗体修飾リポソーム（抗HB-EGF抗体結合リポソーム）を作成し、これまで困難であった心筋細胞への導入やHB-EGF高発現がん細胞への細胞内送達を可能にするための新技術の開発をおこなうこと。

B. 研究方法

新生仔ラットより心筋細胞を単離し培養 48 時間後に、ヒトまたはマウス HB-EGF、LacZ アデノウイルスを感染させた。さらに 36 時間後、蛍光標識された抗 HB-EGF 抗体リポソーム (HB-EGF-PEG-liposome; HSPC/Chol/DSPE-PEG/DSPE-PEG-mal/Dil=1/0.67/0.03/0.003/0.05) またはコントロールリポソーム (PEG-liposome;HSPC/Chol/ DSPE-PEG/Dil =1/0.67/0.03/0.05) を無血清培地の心筋細胞に加え、37℃または4℃で4時間インキュベートした。37℃インキュベートでは細胞内へリポソームが取り込まれ、4℃ではリポソームは細胞表面に接着するが細胞内への取り込みは行われないことが知られている。PBS で細胞を洗浄し培地中のリポソームを除去したのち、細胞を溶解して蛍光強度を励起波長 549nm、発光波長 592nm で測定した。

C. 研究結果

ヒト HB-EGF アデノウイルスを感染させた心筋細胞を、37℃で抗 HB-EGF 抗体リポソームとインキュベートした場合、濃度依存的に蛍光強度の増加が認められた。コントロールリポソームではほとんど変化を認めなかった。また LacZ 不全心筋細胞や婦人科腫瘍（卵巣がん、子宮が

やマウス HB-EGF アデノウイルスを感染させた心筋細胞では、抗 HB-EGF 抗体リポソームとインキュベートした場合でも蛍光強度の変化は見られなかった。一方4℃で抗 HB-EGF 抗体リポソームとインキュベートした場合、ヒト HB-EGF を発現する心筋細胞では、蛍光強度の濃度依存的な増大を認めたが、37℃のそれに比して 2-3 倍低い蛍光強度であった。ここでもマウス HB-EGF を発現する心筋細胞では蛍光強度の変化を認めなかった。これらのことからヒト HB-EGF を発現する心筋細胞では、抗 HB-EGF 抗体リポソームが特異的にヒト HB-EGF に結合し、細胞内に取り込まれていることが明らかとなった。

D. 考察

抗 HB-EGF 抗体リポソームはヒトの HB-EGF を特異的に認識して心筋細胞内に取り込まれることから、ヒト HB-EGF の発現が亢進しているヒトの不全心筋では、抗 HB-EGF 抗体リポソームを用いての薬剤や siRNA のデリバリーが期待できるものと考えられる。本年度では前述した昨年度の *in vitro* における成果に加え、さらなる臨床応用のための実験を行いたいと考える。ヒト HB-EGF 過剰発現マウスを用いて、*in vivo* において抗 HB-EGF 抗体リポソームが効率的に心筋細胞へ取り込まれるかを検討していく予定である。

E. 結論

抗 HB-EGF 抗体修飾リポソームの細胞内取り込み促進作用は、HB-EGF 高発現が認められる

ん、乳がん細胞) への選択的デリバリーに有用である可能性が示唆された。抗 HB-EGF 抗体修飾リポソームに薬物や siRNA のような核酸を封入することにより、画期的な治療薬の開発に繋がる可能性がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Liao Y, Zhao H, Ogai A, Kato H, **Asakura M**, Kim J, Asanuma H, Minamino T, Takashima S, Kitakaze M. Atorvastatin slows the progression of cardiac remodeling in mice with pressure overload and inhibits epidermal growth factor receptor activation. *Hypertens Res.* 2008;31:335-44.

### 2. 学会発表

特になし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

なし



研究要旨

リボソーム化アデノシンの急性心筋梗塞後生存率・慢性期心臓リモデリングに対する効果の検討

A. 研究目的

リボソーム化アデノシンの心筋梗塞後リモデリングならびに生存率に及ぼす影響を検討する。

B. 研究方法

ラット心筋虚血再灌流モデルは、Bullard et al., Basic Res Cardiol. (2005)の方法に従って作製した。具体的には、9週齢の Wister 系ラットをペントバルビタール 50mg/kg 腹腔内投与で麻酔を行い、気管内挿管を行い人工呼吸開始した後、鼠径静脈にカニューレーションを行い、静脈路を確保する。開胸した後、左冠動脈左前下行枝（LAD）を結紮し虚血心を作製し、心電図をモニターし、心室細動発症時には心臓を直接マッサージする。30分後、結紮を開放し再灌流を行うと心筋梗塞部位が誘導される。蛍光標識リボソームは再灌流 10分前から静脈内投与をおこなった。上記のとおり、心筋梗塞モデルを作成し、大腿静脈よりリボソーム化アデノシンを持続投与した。心筋虚血再灌流モデル作製日又はモデル作製翌日を起算日とし、生存率は3ヶ月間（14週間）観察した。

C. 研究結果

コントロール群 25例、Liposomal adenosine 投与群 28例で評価した。血圧（SBP、DBP、MBP）はコントロール群でそれぞれ  $128 \pm 3$  mmHg、 $109 \pm 3$  mmHg、 $115 \pm 3$  mmHg であった。Liposomal adenosine 投与群の血圧はそれぞれ  $133 \pm 3$  mmHg、 $111 \pm 3$  mmHg、 $119 \pm 3$  mmHg を示し、コントロール群に対して変化は認められなかった。HR はコントロール群で  $419 \pm 7$  beats/min であった。Liposomal adenosine 投与群の HR は  $420$

$\pm 7$  beats/min を示し、コントロール群に対して変化は認められなかった。LVSP はコントロール群で  $131 \pm 3$  mmHg であった。Liposomal adenosine 投与群の LVSP は  $136 \pm 3$  mmHg を示しコントロール群に対して変化は認められなかった。LVdP/dt はコントロール群で  $7365 \pm 258$  mmHg/sec であった。Liposomal adenosine 投与群の LVdP/dt は  $7773 \pm 238$  mmHg/sec を示し、コントロール群に対して軽度な上昇（コントロール群に対する変化率：106%）が認められた。-LVdP/dt はコントロール群で  $5206 \pm 217$  mmHg/sec であった。Liposomal adenosine 投与群の -LVdP/dt は  $5794 \pm 220$  mmHg/sec を示し、コントロール群に対して軽度な上昇（コントロール群に対する変化率：111%）が認められた。LVEDP はコントロール群で  $5.7 \pm 1.2$  mmHg であった。Liposomal adenosine 投与群の LVEDP は  $4.5 \pm 1.0$  mmHg を示し、コントロール群に対して軽度な低下（コントロール群に対する変化率：79%）が認められた。

14週間の生存率は、コントロール群 86%（生存数：25/29例）、Liposomal adenosine 投与群 100%（生存数：28/28例）であった。Liposomal adenosine 投与群はコントロール群に比べて生存率の有意な改善が認められた。

D. 考察

リボソーム化アデノシンは慢性期心臓機能を改善する傾向が認められ、梗塞後生存率を改

善した。

## E. 結論

リポソーム化アデノシンは急性期心筋梗塞サイズ縮小効果のみならず、梗塞後生存率を改善した。心筋梗塞に対する創薬候補として有望であり、企業内 feasibility 試験開始予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1: Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats.

Takahama H, Minamino T, Asanuma H, Fujita M, Asai T, Wakeno M, Sasaki H, Kikuchi H, Hashimoto K, Oku N, Asakura M, Kim J, Takashima S, Komamura K, Sugimachi M, Mochizuki N, Kitakaze M.  
J Am Coll Cardiol. 2009 Feb 24;53(8):709-17.

2: Dobutamine stress echocardiography unmasks acute worsening of mitral regurgitation with latent left ventricular outflow tract obstruction behind diastolic heart failure in hypertensive heart disease.

Fujino M, Kanzaki H, Tanaka J, Ohara T, Kim J, Hashimura K, Nakatani S, Ikeda Y, Ueda-Ishibashi H,

Kitakaze M.

Intern Med. 2009;48(2):95-9. Epub 2009 Jan 15.

3: Inhibition of cardiac remodeling by pravastatin is associated with amelioration of endoplasmic reticulum stress.

Zhao H, Liao Y, Minamino T, Asano Y, Asakura M, Kim J, Asanuma H, Takashima S, Hori M, Kitakaze M.  
Hypertens Res. 2008 Oct;31(10):1977-87.

4: Plasma adiponectin is associated with plasma brain natriuretic peptide and cardiac function in healthy subjects.

Ohara T, Kim J, Asakura M, Asanuma H, Nakatani S, Hashimura K, Kanzaki H, Funahashi T, Tomoike H, Kitakaze M.  
Hypertens Res. 2008 May;31(5):825-31.

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし



研究要旨

急性心筋梗塞後致死的不整脈治療を目標としたリボソーム製剤の効果評価

A. 研究目的

抗不整脈薬 X は、強力な不整脈抑制効果をもつが、重篤な副作用が課題となっている。そこで本研究では、薬物 X の心筋梗塞部位への選択的集積による不整脈抑制作用の増強ならびに副作用軽減を目指し、リボソーム化薬物 X の開発を行い、心筋梗塞後致死的不整脈に対する効果を評価した。

B. 研究方法

ラットをペントバルビタールナトリウム（35～45 mg/kg, i.p.）で麻酔後、背位に固定し、気道に気管チューブを経口的に挿入し、小動物用人工呼吸器により人工呼吸（Tidal volume：1.5～2.0 mL/stroke、呼吸回数：70 strokes/min）を施し、胸部側壁を開胸して心臓を露出する。糸付縫合針を用いて左冠動脈前下行枝（LAD）を5分間閉塞する。この時、心電図用アンプを介して心電図を測定し、閉塞の有無を ST 電位の変化及び心筋色で確認する。閉塞5分後に血流を再灌流させることにより心筋虚血再灌流モデルを作製した。予め大腿静脈内に挿入したカテーテルを用いて持続投与する。再灌流後に発生する心室細動（ventricular fibrillation：VF）ならびに死亡を確認した。

C. 研究結果

生理食塩水投与群では、VF 発症率が 100%、死亡率も 100%であった（n=6）。薬剤 X 単独投与群では VF 発症率が 83%、死亡率も 66%であった（n=6）。一方、リボソーム化薬剤 X 投与群では、VF 発症率が 0%、死亡率も 0%であった

（n=6）。

D. 考察

これまで心筋虚血再灌流領域には、ナノサイズリボソームが集積することを示してきた。今回、リボソーム化薬剤 X 同領域への集積性の増加により致死的不整脈抑制作用が増強したものと考えられる。

E. 結論

リボソーム化薬剤 X は急性心筋梗塞後致死的不整脈治療薬として有望であり、今後、大型動物を用いたモデルでの検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Asai, M., Tsukamoto, O., Minamino, T., Asanuma, H., Fujita, M., Asano, Y., Takahama, H., Sasaki, H., Higo, S., Asakura, M., *et al.* (2008). PKA rapidly enhances proteasome assembly and activity in *in vivo* canine hearts. *J Mol Cell Cardiol.* (In Press)

2. Zhao H, Liao Y, Minamino T, Asano Y, Asakura M, Kim J, Asanuma H, Takashima S, Hori M, Kitakaze M (2008). Inhibition of cardiac remodeling by pravastatin is associated with amelioration of endoplasmic reticulum stress. *Hypertens Res* 31,1977-1987.

3. Ohara T, Kim J, Asakura M, Asanuma H, Nakatani S, Hashimura K, Kanzaki H, Funahashi T, Tomoike H, Kitakaze M (2008). Plasma adiponectin is associated with plasma brain

natriuretic peptide and cardiac function in healthy subjects. *Hypertens Res* 37,825-831.

4. Fujita, M., Asakura, M., Sanada, S., Funaya, H., Tsukamoto, O., Komamura, K., Asanuma, H., Taketani, S., Isomura, T., Nakamaru, K., *et al.* (2008). Activation of ecto-5'-nucleotidase in the blood and hearts of patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 14, 426-430.

5. Liao, Y., Zhao, H., Ogai, A., Kato, H., Asakura, M., Kim, J., Asanuma, H., Minamino, T., Takashima, S., and Kitakaze, M. (2008). Atorvastatin slows the progression of cardiac remodeling in mice with pressure overload and inhibits epidermal growth factor receptor activation. *Hypertens Res* 31, 335-344. (平成 20 年 3 月 28-30 日、福岡)

シンポジウム(11)高血圧と脳・心・腎連関  
" Management of Hyperphosphatemia is an Important Novel Therapeutic Target in Chronic Heart Failure. "

2. 第 72 回日本循環器学会総会・学術集会  
(平成 20 年 3 月 28-30 日、福岡)  
一般演題 "Miglitol, a Novel Alpha-Glucosidase Inhibitor, Improves Left Ventricular Function in Dogs With Pacing-Induced Heart Failure."

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

現在のところなし

2. 実用新案登録

現在のところなし

3. その他

特記すべき事項なし



研究要旨

HB-EGF を標的とした心不全に対する新規 DDS の開発

A. 研究目的

抗HB-EGF抗体を用いて、抗HB-EGF抗体修飾リポソーム（抗HB-EGF抗体結合リポソーム）を作成し、これまで困難であった心筋細胞への導入やHB-EGF高発現がん細胞への細胞内送達を可能にするための新技術の開発をおこなうこと。

B. 研究方法

新生仔ラットより心筋細胞を単離し培養 48 時間後に、ヒトまたはマウス HB-EGF、LacZ アデノウイルスを感染させた。さらに 36 時間後、蛍光標識された抗 HB-EGF 抗体リポソーム (HB-EGF-PEG-liposome; HSPC/Chol/DSPE-PEG/DSPE-PEG-mal/Dil=1/0.67/0.03/0.003/0.05) またはコントロールリポソーム (PEG-liposome;HSPC/Chol/ DSPE-PEG/Dil =1/0.67/0.03/0.05) を無血清培地の心筋細胞に加え、37℃または4℃で4時間インキュベートした。37℃インキュベートでは細胞内へリポソームが取り込まれ、4℃ではリポソームは細胞表面に接着するが細胞内への取り込みは行われないことが知られている。PBS で細胞を洗浄し培地中のリポソームを除去したのち、細胞を溶解して蛍光強度を励起波長 549nm、発光波長 592nm で測定した。

C. 研究結果

ヒト HB-EGF アデノウイルスを感染させた心筋細胞を、37℃で抗 HB-EGF 抗体リポソームとインキュベートした場合、濃度依存的に蛍光強

度の増加が認められた。コントロールリポソームではほとんど変化を認めなかった。また LacZ やマウス HB-EGF アデノウイルスを感染させた心筋細胞では、抗 HB-EGF 抗体リポソームとインキュベートした場合でも蛍光強度の変化は見られなかった。一方4℃で抗 HB-EGF 抗体リポソームとインキュベートした場合、ヒト HB-EGF を発現する心筋細胞では、蛍光強度の濃度依存的な増大を認めたが、37℃のそれに比して 2-3 倍低い蛍光強度であった。ここでもマウス HB-EGF を発現する心筋細胞では蛍光強度の変化を認めなかった。これらのことからヒト HB-EGF を発現する心筋細胞では、抗 HB-EGF 抗体リポソームが特異的にヒト HB-EGF に結合し、細胞内に取り込まれていることが明らかとなった。

D. 考察

抗 HB-EGF 抗体リポソームはヒトの HB-EGF を特異的に認識して心筋細胞内に取り込まれることから、ヒト HB-EGF の発現が亢進しているヒトの不全心筋では、抗 HB-EGF 抗体リポソームを用いての薬剤や siRNA のデリバリーが期待できるものと考えられる。本年度では前述した昨年度の *in vitro* における成果に加え、さらなる臨床応用のための実験を行いたいと考える。ヒト HB-EGF 過剰発現マウスを用いて、*in vivo* において抗 HB-EGF 抗体リポソームが効率的に心筋細胞へ取り込まれるかを検討してい

く予定である。

## E. 結論

抗HB-EGF抗体修飾リボソームの細胞内取り込み促進作用は、HB-EGF高発現が認められる不全心筋細胞や婦人科腫瘍（卵巣がん、子宮がん、乳がん細胞）への選択的デリバリーに有用である可能性が示唆された。抗HB-EGF抗体修飾リボソームに薬物や siRNA のような核酸を封入することにより、画期的な治療薬の開発に繋がる可能性がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Zhao, H., Liao, Y., Minamino, T., Asano, Y., Asakura, M., Kim, J., Asanuma, H., Takashima, S., Hori, M., Kitakaze, M., (2008). Inhibition of cardiac remodeling by pravastatin is associated with amelioration of endoplasmic reticulum stress. *Hypertens Res.* 31, 1977-87.
2. Liao, Y., Zhao, H., Ogai, A., Kato, H., Asakura, M., Kim, J., Asanuma, H., Minamino, T., Takashima, S., Kitakaze, M., (2008). Atorvastatin slows the progression of cardiac remodeling in mice with pressure overload and inhibits epidermal growth factor receptor activation. *Hypertens Res.* 31, 335-44.
3. Li, F., Zhao, H., Liao, Y., Takashima, S., Asano, Y., Shintani, Y., Hori, M., Kitakaze, M., (2008). Higher mortality in heterozygous neuropilin-1 mice after cardiac pressure overload. *Biochem Biophys Res Commun.* 370, 317-21.
4. Ito, K., Kawasaki, T., Takashima, S., Matsuda, I., Aiba, A., Hirata, T., (2008) Semaphorin 3F confines ventral tangential migration of lateral

olfactory tract neurons onto the telencephalon surface. *J Neurosci.* 28, 4414-22.

5. Fu, H.Y., Minamino, T., Tsukamoto, O., Sawada, T., Asai, M., Kato, H., Asano, Y., Fujita, M., Takashima, S., Hori, M., Kitakaze, M., (2008). Overexpression of endoplasmic reticulum-resident chaperone attenuates cardiomyocyte death induced by proteasome inhibition. *Cardiovasc Res.* 79, 600-10.
6. Bahrudin, U., Morisaki, H., Morisaki, T., Ninomiya, H., Higaki, K., Nanba, E., Igawa, O., Takashima, S., Mizuta, E., Miake, J., Yamamoto, Y., Shirayoshi, Y., Kitakaze, M., Carrier, L., Hisatome, I., (2008). Ubiquitin-proteasome system impairment caused by a missense cardiac myosin-binding protein C mutation and associated with cardiac dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Biol.* 384, 896-907.

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特許出願中 1 件  
特許出願準備中 1 件
2. 実用新案登録  
現在のところなし
3. その他  
特記すべき事項なし



研究要旨

急性心筋梗塞後致死的不整脈治療を目標としたリボソーム製剤を開発する。

A. 研究目的

心筋梗塞に伴う致死的不整脈の治療薬である薬物 X のリボソーム化を試みた。薬物 X は、強力な不整脈抑制効果をもつが、重篤な副作用が課題となっている。そこで本研究では、薬物 X の心筋梗塞部位への選択的集積による不整脈抑制作用の増強ならびに副作用軽減を目指し、リボソーム化薬物 X の開発を行った。

B. 研究方法

薬物 X を含む様々な組成の脂質混合溶液を調製した後、薄膜法によって混合脂質フィルムを作成した。リン酸緩衝スクロース溶液を加えて水和し、リボソームを調製した。凍結融解を3回繰り返した後、エクストルーダーを用いて粒子径を約 100 nm に調整した。薬物 X の定量は、リボソームをトリトン X-100 で可溶化した後、240 nm における吸光度を測定することによって行った。

C. 研究結果

薬物 X のリボソーム脂質 2 重膜相への封入効率を指標にし、薬物 X のリボソーム化に適す基本構成脂質の組成について検討した。その結果、薬物 X のリボソーム化には不飽和脂肪酸 POPC が有用であることが明らかとなった（data not shown）。また、同様に封入効率を指標にし、薬物 X の添加量について検討したところ、薬物添加量が 20 モル%以下において安定なリボソーム化薬物 X を調製できることが明らかとなっ

た（data not shown）。POPC/コレステロールを基本組成とし、薬物 X を 10 モル%添加して調製したリボソーム化薬物 X は、粒子径が 102 nm、表面電位が $-3.7$  mV であり、その際の封入効率は 80%以上であった。このリボソーム化薬物 X を用い、実験動物において不整脈抑制効果を検討することにした。

D. 考察

リボソームの物性ならびに薬物封入効率に優れるリボソーム化薬物 X の調製が可能となった。本研究で開発したリボソーム化薬物 X は、不整脈抑制作用の増強ならびに副作用軽減に繋がる不整脈治療薬としては初のリボソーム DDS 製剤になりうる可能性がある。

E. 結論

心筋梗塞に伴う致死的不整脈の治療薬である薬物 X のリボソーム化に成功した。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 著者氏名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
南野哲男	臨床家たちが語る DDSの臨床応用	松村保広	Drug Delivery system	日本DDS 学会	日本	2009	9-26
南野哲男	虚血障害に対する エリスロポエチン の心保護効果	下川宏明	医学の歩み	医歯薬出版	日本	2008	1036-1038
南野哲男	ナノサイズリポソームを用いた新しい 心筋梗塞治療法の開発	奥直人	DDS研究の進歩	バイオメ エエィカ ルリサー チプレス	日本	2008	13-18
高島成二 堀正二	HB-EGFは慢性心 不全の新しいター ゲット治療となる か	矢崎義雄	心不全	日本臨床	日本	2007	588-593
高島成二 堀正二	EGF受容体ファミ リーの生理機能と 心不全	松崎益徳	医学のあゆみ	医歯薬出版	日本	2007	1339-1343
朝倉正紀、 浅沼博司、	冠血流調節と心筋 虚血	杉本恒明、 矢崎義雄	内科学第9版	朝倉書店	日本	2008	
浅沼博司、 北風政史	心筋虚血と心筋代 謝異常	伊藤浩、吉 川純一	新・心臓病診療 プラクティス 12 冠動脈 疾患の病態に 迫る	文光堂	日本	2008	487-490
浅沼博司、 北風政史	酸化ストレスと心 筋虚血・再灌流障 害	横山光宏、 藤田敏郎	酸化ストレス と心血管病	日本医学 出版	日本	2007	128-135
浅沼博司、 北風政史	冠循環と心筋虚 血・心筋壊死	奥村謙	シミュレイシ ョン内科 心筋梗塞・狭心 症を探る	文光堂	日本	2006	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
朝倉正紀 北風政史	虚血性心疾患	内科	101	53	2008



# Drug Delivery System



## 年頭にあたって

- 1. 混乱の時代にこそ堅牢な学問基盤の構築を目指して ..... 橋田 充
- 2. 21世紀のDDS研究の飛躍を期待する ..... 岡野光夫

**巻頭言：臨床開発中のDDS製剤 — 特集によせて** ..... 松村保広

## 座談会：臨床家たちが語るDDSの臨床応用

司会者 松村保広 / 発言者 加藤哲郎・濱口哲弥・南野哲男・坂本達則

**OPINION** 夢を形に — 魔法の弾丸 ..... 片岡一則

## 特集 “臨床開発中のDDS製剤” 編集：松村保広

- 1. バクリタキセル内包ミセルNK105の臨床試験の状況 ..... 加藤 健
- 2. ドキシルの臨床 ..... 藤原恵一
- 3. タキソール包埋アルブミンAbraxaneの臨床開発 ..... 山田一彦
- 4. シスプラチン内包ミセルNC-6004のイギリスでの臨床第1相試験を行って ..... 清水 隆・加藤泰己
- 5. SN-38内包高分子ミセルNK012 — 日米独立phase I試験 ..... 山田洋介・濱口哲弥・他

- 新刊紹介
- DDS製品開発の最前線
- 学会印象記
- 若手研究者のひろば
- 用語解説 / SN-38, 臨床治験, リポソーム体, ミセル体
- 編集後記 松村保広



**Official Journal of  
the Japan Society  
of Drug Delivery System**

PUBLISHED BIMONTHLY

2009

VOL.24  
JAN. NO.

1

# 座談会

## 臨床家たちが語る DDSの臨床応用

*Clinician's round-table talk  
on the application of DDS*

司会者

国立がんセンター東病院臨床開発センターがん治療開発部 松村保広

発言者

秋田県総合保健センター、秋田大学名誉教授 加藤哲郎

国立がんセンター中央病院消化器内科 濱口哲弥

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学 南野哲男

京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科 坂本達則

(発言順)

1. 自己紹介
2. それぞれの専門分野を選んだ動機
3. 各領域における問題点と DDS
4. 将来展望
5. おわりに

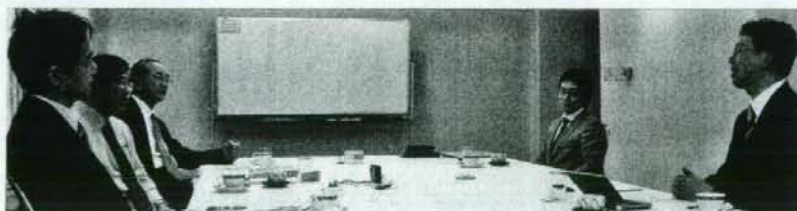
*Yasuhiro Matsumura*

*Tetsuro Kato*

*Tetsuya Hamaguchi*

*Tetsuo Minamino*

*Tatsunori Sakamoto*



この座談会は2008年11月6日(木)、品川プリンスホテルにて収録いたしました。