

200924025B

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

新戦略に基づく抗がん剤の開発に関する研究

平成19年度～21年度 総合研究報告書

研究代表者 松村 保広

平成22(2010)年 3月

1/1冊

目 次

I. 総合研究報告	
新戦略に基づく抗がん剤の開発に関する研究	----- 1
松村 保広	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 16
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）

総合研究報告書（平成19-21年度）

新戦略に基づく抗がん剤の開発に関する研究

研究代表者 松村 保広

（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）

敵（がん）との戦いにおいて、収容所（ペトリ皿）に敵を集め弾丸（抗腫瘍剤）で殺すことは容易である、しかしながら、実際のがんとの戦いにおいては、敵は幾多の防御壁を築いており、どこにひそんでいるかさえわからない。現在のがん治療は弾丸を無差別に撃ちまくっているような状況である。そこで、鉄砲をもった兵隊を適地（がん組織）におくりこみ攻撃するというドラッグデリバリーシステム（DDS）の戦略が必須となる。新しいDDSの創生に加え、上記のような自然耐性にあるがんに対してDDSの剤型がどうあるべきか検討し、ただ単に腫瘍集積性をはかるだけでなく、腫瘍組織内での抗がん剤のリリース、肝心のがん細胞への十分な到達が重要であるとの結論に達した。

分担研究者

片岡一則 東京大学大学院工学系研究科 教授

丸山一雄 帝京大学薬学部 教授

土原一哉 国立がんセンター東病院
臨床開発センター室長

上野 隆 順天堂大学医学部 准教授

百瀬 功 財団法人微生物化学研究会

微生物化学研究センター沼津創薬医科学研究所

ミセルに関して、薬効薬理試験及びヒト大腸がんHT29細胞のオキサリ耐性株に対する薬効試験を報告する。抗体デリバリーのパラダイムシフトともいべき抗間質抗体・抗がん剤複合体の開発を行った。リポソームに関しては、様々な抗原エピトープに対するCTLを誘導するため、バブルリポソームと超音波の併用によりがん関連抗原をそのままDCの細胞質内に送達する技術の開発を行った。

栄養飢餓耐性の研究に関しては、低栄養環境が既存の抗がん剤の効果に及ぼす影響について、*in vitro*で検討する。また、栄養飢餓状態の細胞に選択的に毒性を示す化合物を探索することを目的とした。

A. 研究目的

DDS製剤のうち、臨床試験へ反映するために、SN-38内包ミセルの薬理、毒性、腫瘍内動態、併用効果といったDDS製剤のトランスレーショナル研究を行った。また、新規ミセル製剤として、dichloro (1,2-diaminocyclohexane) platinum(II) (DACHPt)（オキサリプラチンの中間活性体）を内包した高分子

B. 研究方法

1) SN-38 内包ミセル NK012 と SN-38 の低分子プロドラッグである CPT-11 との薬効、薬理比較を膵がん、胃がん、大腸がん、肺がん、腎がん、脳腫瘍などの皮下移植あるいは同所移植モデルで行った。また、NK012 あるいは CPT-11 と 5-FU、S-1、抗 VEGF 抗体 Avastin (Av) との併用につき比較検討した。

2) がん関連間質として、マウスコラーゲン 4、1 あるいは組織因子、フィブリンに対する抗体を作成した。これらのうちコラーゲン 4 抗体に対する抗体の腫瘍集積性、SN-38 結合体の抗腫瘍効果につき検討した。

3) 難治ガンの標的治療を目的として、白金錯体制ガン剤 DACHPt を内包した高分子ミセルの研究開発を行った。

4) 骨髄抑制を誘導しないがん細胞ターゲットティング型オキザリプラチン封入リポソーム製剤とがん免疫療法の併用効果について検討した。また、超音波によるバブルリポソームのキャビテーションを利用した DC への新規抗原送達法を開発し、がん転移に対する有効性を評価した。

5) グルコース欠乏下培養 PANC-1 細胞における DNA microarray による遺伝子発現の解析および同条件下における ER ストレス関連タンパク解析をした。グルコース欠乏下、Kigamicin D (KD) が培養膵がん細胞 (PANC-1)

のタンパク分解を阻害する機構を検討した。

6) 低栄養・低酸素培養条件下での、オートファジー抑制の意義を検討した。また、同環境下において、ゲミシタビンの細胞毒性が抑制される DNA 修復関連タンパク質の活性化およびカパーゼの酵素活性を検討した。キナーゼ阻害剤による、その耐性の解除を検討した。

7) 固形がん内部に見られる栄養欠乏状態を模倣した環境下でヒト膵がん細胞に選択的に細胞毒性を示す化合物を探索した。

C. 研究結果

1) 検討したすべての腫瘍モデルにおいて NK012 は CPT-11 の抗腫瘍効果を有意に上回っていた。また 5-FU 系との併用につき大腸がん、肺がんでの検討で NK012 群が有意に CPT-11 群を上回った。Av との併用実験では NK012 への上乗せ効果は肺がんでは認められたが、脳腫瘍では認められなかった。

2) 皮下移植腫瘍において、抗 EpCAM 抗体とコラーゲン 4 抗体は同程度に腫瘍内に集積し、長時間とどまることも判明した。コラーゲン 4 は正常組織にも分布するが、抗体は高分子であるために正常血管からは容易に漏出しないが、腫瘍血管からは容易に漏出することも明らかにした。SN-38 を付加した SN-38/コラーゲン 4 抗体複合体は

SN-38/EpCAM 抗体複合体よりも有意に高い抗腫瘍効果をもたらした。

3) DACHPt 内包ミセルは、膵臓がんやメラノーマの肺転移等の種々の難治ガンモデルやオキサリプラチン耐性がんに対して優れた薬効を示すことが確認された。特に、難治ガンモデルの治療においては、がん組織深部にまでミセルを到達させるためには、ミセルの粒径を 50nm 以下に設計する必要があることが明らかになった。また、耐性がんの克服に関しては、細胞質内の解毒機構を回避する新 DDS による新しい耐性克服メカニズムが明らかになった。

4) 骨髄抑制を誘導しないがん細胞ターゲティング型オキサリプラチン封入リポソーム製剤とがん免疫療法の併用効果について検討した。その結果、リポソーム製剤と免疫療法に併用では、抗腫瘍効果の増強が観察された。一方、リポソーム製剤を用いず薬物単独治療と免疫療法の併用では抗腫瘍効果の増強は認められなかった。また、メラノーマ細胞由来抗原を送達した DC を免疫したところ、メラノーマ細胞の肺転移抑制効果を得ることができた。

5) グルコース欠乏によるカスパーゼなどアポトーシス関連遺伝子の発現は影響なかった。一方、ER ストレスタンパクは著明に増加していた。また、

KD はオートファジーではなくグルコース欠乏時のタンパク分解を阻害した。KD のタンパク分解阻害はユビキチン系への影響を介しているがプロテアソーム阻害ではない。KD はグルコース欠乏時の ER ストレスシグナルを増強する。

6) オートファジーは外部からの栄養供給が乏しい環境での細胞生存に寄与するが、大腸癌組織においてオートファジーの活性化を認め、さらにオートファジーの抑制により栄養飢餓特異的な細胞死を誘導できた。一方低酸素・低栄養環境が既存のゲミシタピンに対する耐性を誘導することを明らかにし、複数のシグナル経路を遮断するキナーゼ阻害剤の併用によってこの耐性を解除しうることを示し、低栄養環境下のがん細胞に対する特異的治療法開発の手がかりになると考えられた。

7) グルコース欠乏に選択的に細胞毒性を示す化合物として呼吸鎖阻害剤が見い出され、呼吸鎖阻害剤の1つである efrageptin F はヒトがん移植マウスにおいて明らかな抗腫瘍効果を示した。またアミノ酸欠乏に選択的に細胞毒性を示す化合物として penicillic acid 等が見い出された。プロテアソームを標的としたがん分子標的治療薬の開発も行い、放線菌の生産するプロテアソーム阻害剤チロペプチンの誘

導体が強い *in vivo* 抗腫瘍効果を示し、新たながん治療薬のリード化合物としての可能性が示唆された。

D. 考察

ミセル製剤 NK012 の非臨床での効果はすぐれていた。今後臨床において、慎重に評価すべきである。ただし、抗血管新生剤との併用が脳腫瘍同所移植では NK012 の腫瘍内集積を抑制するという結果であったので、このことがそれぞれの抗腫瘍直接効果を相殺するということが示唆された。DDS 製剤と血管透過を抑えたり、血管そのものを破壊する薬剤との併用においては注意を要する。

がん関連間質に対する抗体を利用したターゲティング方法は、がん細胞を直接狙ういわゆるミサイル治療を凌駕する可能性が示唆された。今後間質分子の選定、抗がん剤の選定、抗がん剤と抗体との結合方法など詳細な検討をしていく必要がある。

DACHPt 内包ミセルにおける、耐性がんの克服に関しては、細胞質内の解毒機構を回避する新 DDS による新しい耐性克服メカニズムが明らかになった。この結果は、DDS による細胞内薬剤デリバリーによって薬効を高めることができる可能性を示唆している。今後、リガンド分子の導入などの機能修飾によって、さらに薬効に優れ

た DDS 製剤の創製が可能となるものと思われる。

バブルリポソームと超音波の併用が、がんの転移・再発の予防をも可能とする有用な抗原送達法であることが示唆され、がん免疫療法における有用な抗原送達システムになることが示唆された。

キガマイシンは ER ストレス下に eIF-2 α を強く阻害する一方、未知の機構でユビキチン系への阻害を通じて PANC-1 のタンパク分解阻害を引き起こす。低酸素・低栄養環境が既存の代謝拮抗薬に対する耐性を誘導することを明らかにし、複数のシグナル経路を遮断するキナーゼ阻害剤の併用によってこの耐性を解除しうることを示し、低栄養環境下のがん細胞に対する特異的治療法開発の手がかりになると考えられた。栄養飢餓選択的細胞毒性を示す化合物を新たに見出した。これらの解析を行った結果、ミトコンドリアの呼吸鎖を阻害する化合物は栄養飢餓選択的細胞毒性を示すことがわかった。ミトコンドリア呼吸鎖の機能は正常細胞の生存にとっても重要な部分であり、このような機能をもつ薬物が抗がん剤となりうるかどうかは、今後慎重に見極める必要がある。

E. 結論

DDS 製剤は欧米でいくつか承認され

てきており、現在日本発の DDS 製剤が日米欧で臨床開発に突入した。本研究で得られた知見が各臨床治験プロトコールに盛り込まれた。今後は臨床データを真摯に受止め、トランスレーショナルな観点からさらなる研究を展開すべきである。がん間質ターゲット治療は新しいがん治療の方向性をしめすものとして、抗がん剤・間質抗体複合体のデザインにおいて、臨床のがん組織に近い腫瘍モデルを用いて、詳細に検討していくべきである。栄養飢餓選択的細胞毒性を示す化合物は、ミトコンドリア呼吸鎖阻害作用を有するものもあることから、今後、慎重にがん治療への可能性を見極めるべきである。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. T, Hamaguchi., K, Kato., Y. Matsumura., et al., A Phase I and Pharmacokinetic Study of NK105, a Paclitaxel-incorporating Micellar Nanoparticle Formulation. *Brit J Cancer.*, 97 : 170-176, 2007 .
2. Y. Matsumura., Preclinical and clinical studies of anticancer drug-incorporated polymeric micelles. *J Drug Targeting.*, 15(7-8) : 507-517, 2007 .
3. S. Hiki, K. Kataoka. A Facile Synthesis of Azido-Terminated Heterobifunctional Poly(ethylene glycol)s for "Click" Conjugation. *Bioconjugate. Chem.* 18 (6) 2191-2196, 2007.
4. A. Kawamura, A. Harada, K. Kono, K. Kataoka. Self-Assembled Nano-Bioreactor from Block Ionomers with Elevated and Stabilized Enzymatic Function. *Bioconjugate Chem.* 18 (5)1555-1559, 2007.
5. M. Nakanishi, J. -S. Park, W. -D. Jang, M. Oba, K. Kataoka Study of the quantitative aminolysis reaction of poly(beta-benzyl L-aspartate) (PBLA) as a platform polymer for functionality materials. *React. Funct. Polym.* 67 (11) 1361-1372, 2007.
6. H. Cabral, N. Nishiyama, K. Kataoka. Optimization of (1,2-diamino-cyclohexane)platinum(II)-loaded polymeric micelles directed to improved tumor targeting and enhanced antitumor activity. *J. Control. Release.* 121 (3)146-155, 2007
7. Y. Bae, N. Nishiyama, K. Kataoka In vivo antitumor activity of the folate-conjugated pH-Sensitive polymeric micelle selectively releasing adriamycin in the intracellular acidic compartments.

- Bioconjugate Chem. 18(4),1131-1139;,2007.
8. T. Satomi, Y. Nagasaki, H. Kobayashi, H. Otsuka, K. Kataoka, Density Control of Poly(ethylene glycol)Layer To Regulate Cellular Attachment. *Langmuir* 23(12) 6698-6703, 2007.
 9. Y. Lee, S. Fukushima, Y. Bae, S. Hiki, T. Ishii, K. Kataoka. A protein nanocarrier from charge-conversion polymer in response to endosomal pH. *J. Am. Chem. Soc.* 129(17); 5362-5363, 2007.
 10. M. R. Kano, Y. Bae, C. Iwata, Y. Morishita, M. Yashiro, M. Oka, T. Fujii, A. Komuro, K. Kiyono, M. Kamiishi, K. Hirakawa, Y. Ouchi, N. Nishiyama, K. Kataoka, K. Miyazono. Improvement of cancer-targeting therapy, using nanocarriers for intractable solid tumors by inhibition of TGF-beta signaling. *P. Natl. Acad. Sci. USA.* 104 (9); 3460-3465, 2007.
 11. Ryo Suzuki, Tomoko Takizawa, Yasuhiro Kuwata, Mahito Mutoh, Nobuyuki Ishsiguro, Naoki Utoguchi, Atsuko Shinohara, Masazumi Eriguchi, Hirinobu Yanagie, Kazuo Maruyama. Effective anti-tumor activity of oxaliplatin encapsulated in transferrin-PEG-liposome; *Int. J. Pharm.* 346; 143-150, 2008.
 12. K Sato, K Tsuchihara, T Ueno, et al. Autophagy is activated in colorectal cancer cells and contributes to the tolerance to nutrient deprivation. *Cancer Res.* 67;9677-9684,2007.
 13. Momose, I., Iijima, M., Kawada, M., Ikeda, D. A new proteasome inhibitor, TP-110, induces apoptosis in human prostate cancer PC-3 cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 71; 1036-1043, 2007.
 14. Y Matsumura. Poly (amino acid) micelle nanocarriers in preclinical and clinical studies. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (eds. VHL Lee, MK Forrest, and GS Kwon) Elsevier B.V. V.60/8 pp. 899-914, 2008
 15. Y Matsumura. Polymeric micellar delivery systems in Oncology. *Jpn J Clin Oncol.* 38(12):793-802, 2008.
 16. Nakajima-Eguchi T, Yanagihara K, Takigahara M, Yasunaga M, Kato K, Hamaguchi T, Yasuhide Yamada, Yasuhiro Shimada, Keichiro Mihara, Takahiro Ochiya, Yasuhiro Matsumura. 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(22):9318-9322,2008.
17. M Sumitomo, F Koizumi, T Asano, A Horiguchi, K Ito, T Asano, T Kakizoe, M Hayakawa, Y Matsumura. Novel SN-38-incorporated polymeric micelles, NK012, strongly suppress renal cancer progression. *Cancer Res.* 68(6):1631-1635, 2008.
 18. T Nakajima, M Yasunaga, Y kano, F Koizumi, K Kato, T Hamaguchi, Y Yamada, K Shirao, Y Shimada, Y Matsumura. 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.
 19. Y Saito, M Yasunaga, J Kuroda, Y Koga, Y Matsumura. Enhanced distribution of NK012 and prolonged sustained-release of SN-38 within tumors are the key strategic point for a hypovascular tumor. *Cancer Sci*, 99; 6, 1258-1264, 2008.
 20. R Suzuki, T Takizawa, Y Negishi, N Utoguchi, K Sawamura, K Tanaka, E Namai, Y Oda, Y Matsumura, K Maruyama. Tumor specific ultrasound enhanced gene transfer in vivo with novel liposomal bubbles. *Journal of controlled release.* 125: 137-144, 2008.
 21. Y Watanabe, A Aoi, S Horie, N Tomita, S Mor, H Morikawa, Y Matsumura, G Vassaux, T Kodama. Low-intensity ultrasound and microbubbles enhance the antitumor effect of cisplatin. *Cancer Sci.* 99(12): 2525-2531, 2008.
 22. M. Oba, K. Aoyagi, K. Miyata, Y. Matsumoto, K. Itaka, N. Nishiyama, Y. Yamasaki, H. Koyama, K. Kataoka, Polyplex micelles with cyclic RGD peptide ligands and disulfide cross-links directing to the enhanced transfection via controlled intracellular trafficking. *Mol. Pharm.* 5 (6) 1080-1092 (2008)
 23. S. Wu, N. Nishiyama, M. R. Kano, K. Itaka, U. -I. Chung, K. Kataoka, Enhancement of Angiogenesis through Stabilization of Hypoxia Inducible Factor-1 by Silencing Prolyl Hydroxylase Domain 2 Gene. *Mol Ther.* 16 (7) 1227-1234 (2008)
 24. Suzuki R, Oda Y, Utoguchi N, Namai E, Taira Y, Okada N, Kadowaki N, Kodama T, Tachibana K, Maruyama K. A novel strategy utilizing ultrasound for antigen delivery in dendritic cell-based cancer immunotherapy., *J Control Release.*, 133(3):198-205 (2009)

25. Zenitani T, Suzuki R, Maruyama K, Furuhashi H, Accelerating effects of ultrasonic thrombolysis with bubble liposomes, *J Med Ultrasonics*, 35:5–10 (2008)
26. Kuga W, Tsuchihara K et al. Nuclear localization of SNARK; its impact on gene expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 377: 1062-6. 2008.
27. Momose, I., Kunimoto, S., Osono, M., Ikeda, D. Inhibitors of insulin-like growth factor-1 receptor tyrosine kinase are preferentially cytotoxic to nutrient-deprived pancreatic cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **380**: 171-176 (2009).
28. Fujii S, Mitsunaga S, Yamazaki M, Hasebe T, Ishii G, Kojima M, Kinoshita T, Ueno T, Esumi H, Ochiai A. Autophagy is activated in pancreatic cancer cells and correlates with poor patient outcome. *Cancer Sci*. 99(9): 1813-1819, 2008.
29. Ueno T, Sato W, Horie Y, Komatsu M, Tanida I, Yoshida M, Ohshima S, Mak TW, Watanabe S, Kominami E. Loss of Pten, a tumor suppressor, causes the strong inhibition of autophagy without affecting LC3 lipidation. *Autophagy*. 4(5): 692-700, 2008
30. Matsumura Y, Kataoka K. Preclinical and clinical studies of anticancer agent-incorporating polymer micelles. *Cancer Sci*. 2009 Apr;100(4):572-9.
31. Matsumura Y. NK012. *Drugs of the Future*. 2009;34(4):276-81.
32. Kuroda J, Kuratsu J, Yasunaga M, Koga Y, Saito Y, Matsumura Y. Potent antitumor effect of SN-38-incorporating polymeric micelle, NK012, against malignant glioma. *Int J Cancer*. 2009 Jun 1;124(11):2505-11.
33. Nagano T, Yasunaga M, Goto K, Kenmotsu H, Koga Y, Kuroda J, Matsumura Y et al. Antitumor activity of NK012 combined with cisplatin against small cell lung cancer and intestinal mucosal changes in tumor-bearing mouse after treatment. *Clin Cancer Res*. 2009 Jul 1;15(13)
34. Kuroda J, Kuratsu J, Yasunaga M, Koga Y, Kenmotsu H, Sugino T, Matsumura Y et al. Antitumor effect of NK012, a 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin-incorporating polymeric micelle, on U87MG orthotopic glioblastoma in mice compared with irinotecan hydrochloride in combination with

- bevacizumab. *Clin Cancer Res.* 2009 Jan 15;16(2):521-9.
35. Saito Y, Yasunaga M, Kuroda J, Koga Y, Matsumura Y. Antitumour activity of NK012, SN-38-incorporating polymeric micelles, in hypovascular orthotopic pancreatic tumour. *Eur J Cancer.* 2009 Feb;46(3):650-8.
 36. Nagano T, Yasunaga M, Goto K, Kenmotsu H, Koga Y, Kuroda JI, Matsumura Y et al. Synergistic antitumor activity of the SN-38-incorporating polymeric micelles NK012 with S-1 in a mouse model of Non-small cell lung cancer. *Int J Cancer.* 2009 Mar 2.
 37. H Kenmotsu MY, J Kuroda, Y Koga, A Takahashi, T Nagano, K Goto, Y Nishiwaki, Y Matsumura. The antitumor activity of NK012, a SN-38 incorporating micelle, in combination with bevacizumab against lung cancer xenografts. *Cancer.* 2010;in press.
 38. M. Kumagai, M. R. Kano, Y. Morishita, M. Ota, Y. Imai, N. Nishiyama, M. Sekino, S. Ueno, K. Miyazono, K. Kataoka, Enhanced magnetic resonance imaging of experimental pancreatic tumor in vivo by block-copolymer-coated magnetite nanoparticles with TGF-beta inhibitor. *J. Control. Release* 140 (3) 306-311 (2009)
 39. Suzuki R, Maruyama K. Effective in vitro and in vivo gene delivery by the combination of liposomal bubbles (bubble liposomes) and ultrasound exposure. *Methods Mol Biol.*; 605: 473-486 (2010)
 40. Kodama T, Tomita N, Horie S, Sax N, Iwasaki H, Suzuki R, Maruyama K, Mori S, Manabu F. Morphological study of acoustic liposomes using transmission electron microscopy. *J Electron Microsc (Tokyo).*; Nov 11 (2009)
 41. Suzuki R, Namai E, Oda Y, Nishiie N, Otake S, Koshima R, Hirata K, Taira Y, Utoguchi N, Negishi Y, Nakagawa S, Maruyama K. Cancer gene therapy by IL-12 gene delivery using liposomal bubbles and tumoral ultrasound exposure. *J Control Release.*; 142 :245-250 (2010)
 42. Tsuchihara K, et al. Massive transcriptional start site analysis of human genes in hypoxia cells. *Nucleic Acids Res.* 37:2249-63. 2009.
 43. Tsuchihara K et al. Autophagy and cancer: Dynamism of the metabolism of tumor cells and tissues. *Cancer Lett.* 18:130-8. 2009.

44. Momose, I., Ohba, S., Tatsuda, D., Kawada, M., Masuda, T., Tsujiuchi, G., Yamori, T., Esumi, H., Ikeda, D. Mitochondrial inhibitors show preferential cytotoxicity to human pancreatic cancer PANC-1 cells under glucose-deprived conditions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 392 (3): 460-466 (2010).
45. Momose, I., Kunimoto, S., Osono, M., Ikeda, D. Inhibitors of insulin-like growth factor-1 receptor tyrosine kinase are preferentially cytotoxic to nutrient-deprived pancreatic cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 380 (1): 171-176 (2009).
3. 学会発表
1. 松村保広
がん治療における DDS 日本薬剤学会第 22 年会 大宮ソニックシティー 2007 年 5 月 21 日
2. 齋藤洋平 安永正浩 黒田順一郎 古賀宣勝 宮武浩子 三江直子 松村保広
腫瘍血管密度及び腫瘍間質密度の違いに基づく DDS 製剤治療の開発 ～膵臓がんを対象として 第 23 回 日本 DDS 学会学術集会、ホテル日航熊本、2007 年 6 月 15 日
3. 中島貴子 荒明万里 小池浩代 三江直子 宮武浩子 金井智恵子 安永正浩 松村保広
SN-38 内包ミセル NK012 と 5-Fu との併用療法はヒト大腸癌 HT-29 皮下腫瘍を完全に消滅させる 第 23 回 日本 DDS 学会学術集会、ホテル日航熊本、2007 年 6 月 15 日
4. 松村保広
がん化学療法におけるミセルキャリアシステム 第 66 回 日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜 2007 年 10 月 3 日
5. 中島貴子 松村保広 安永正浩 小泉史明 加藤 健 濱口哲弥 山田康秀 白尾国昭 安田安博
SN38 内包ミセル製剤 NK012 の 5Fu との併用療法による大腸癌皮下腫瘍マウスにおける抗腫瘍効果の検討 第 66 回 日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜 2007 年 10 月 3 日
6. 齋藤洋平 安永正浩 松村保広
NK012,SN-38-incorporating micelles can eradicate pancreatic solid tumor with abundant stroma. 第 66 回 日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜 2007 年 10 月 3 日
7. 藤澤 優 鈴木 亮 丸山一雄 小玉哲也 安永正浩 松村保広
表在性膀胱がんに対する膀胱内

- 注入遺伝子治療 第66回 日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜 2007年10月3日
8. 松村保広
がん治療における DDS
第56回日本化学療法学会 岡山
コンベンションセンター 2008
年6月7日
 9. 松村 保広
DDS 評価指標ガイドラインの必
要性 第24回日本 DDS 学会学術
集会 六本木フォーラム 2008
年6月29日
 10. 齋藤洋平 安永正浩 黒田順一郎
古賀宣勝 松村 保広
腫瘍血管の乏しい同所すい臓が
んモデルに対する NK012 の抗腫
瘍効果 第24回日本 DDS 学会学
術集会 六本木フォーラム
2008年6月29日
 11. 中島貴子 柳原五吉 瀧が平美里
安永正浩 加藤 健 濱口哲弥
山田康秀 島田安博 松村保広
胃癌同所移植腹膜播種マウスモ
デルにおける SN-38 内包ミセル
の抗腫瘍効果の検討第24回日本
DDS 学会学術集会 六本木フォ
ーラム 2008年6月29日
 12. 藤澤 優 荒川寛茂 安永正浩
小玉哲也 丸山一雄 鈴木 亮
松村保広
表在性膀胱がんに対する膀胱内
 - 注入遺伝子治療第24回日本 DDS
学会学術集会 六本木フォーラ
ム 2008年6月29日
 13. 鷺見美幸 安永正浩 黒田順一郎
古賀宣勝 永野達也 宮武浩子
三江直子 松村保広
卵巣がんにおける核酸治療法の
開発 第24回日本 DDS 学会学術
集会 六本木フォーラム 2008
年6月29日
 14. 荒川寛茂 藤澤 優 安永正浩
松村保広
表在性膀胱がんに対する超音
波・チタン粒子併用療法の開発
第24回日本 DDS 学会学術集会
六本木フォーラム 2008年6月
29日
 15. 鷺見美幸 安永正浩 黒田順一郎
古賀宣勝 松村保広
卵巣がん腹膜播種モデルマウスに
おける KNTC2siRNA の抗腫瘍効果
の検討 第67回日本癌学会学術
総会 名古屋国際会議場 2008
年10月28日
 16. 松村保広
DDS の非臨床、臨床、トランスレ
ーション研究 第67回日本癌
学会学術総会 名古屋国際会議場
2008年10月29日
 17. 堀江佐知子 渡邊夕紀子 陳 鋭
富田典子 大澤ふき 小野栄夫
福本 学 藤澤 優 松村保広

- 森 士朗 小玉哲也 膀胱がん治療のための新しい薬剤到達法の開発 第 67 回日本癌学会学術総会 名古屋国際会議場 2008 年 10 月 29 日
18. 黒田順一郎 安永正浩 齋藤洋平 倉津純一 松村保広
SN38 ミセル製剤 NK012 によるマウス脳腫瘍モデル治療の検討 第 67 回日本癌学会学術総会 名古屋国際会議場 2008 年 10 月 29 日
19. 荒川寛茂 藤澤 優 古賀宣勝 黒田順一郎 安永正浩 松村保広
表在性膀胱がんに対する超音波・酸化チタンナノ粒子併用療法の開発 第 67 回日本癌学会学術総会 名古屋国際会議場 2008 年 10 月 29 日
20. 藤澤 優 鈴木 亮 丸山一雄 小玉哲也 安永正浩 松村保広
表在性膀胱がんに対する膀胱内注入遺伝子治療 第 67 回日本癌学会学術総会 名古屋国際会議場 2008 年 10 月 29 日
21. 齋藤洋平 安永正浩 黒田順一郎 古賀宣勝 松村保広
同所すい臓がんモデルに対する NK012 の抗腫瘍効果の検討 第 67 回日本癌学会学術総会 名古屋国際会議場 2008 年 10 月 29 日
22. 松村保広
- 臨床から学ぶ DDS の新しい治療戦略 第 25 回日本 DDS 学会 東京ドームホテル 2009 年 7 月 3 日
23. 安永正浩 眞鍋史乃 David Tarin 松村保広
DDS 抗体医療の新戦略 第 25 回日本 DDS 学会 東京ドームホテル 2009 年 7 月 3 日
24. 黒田順一郎 松村保広
がんに対する遺伝子・核酸デリバリー 第 25 回日本 DDS 学会 東京ドームホテル 2009 年 7 月 3 日
25. 齋藤洋平 安永正浩 黒田順一郎 古賀宣勝 松村保広
血管が乏しい腫瘍に対する DDS 製剤のあり方 ～すい臓がんから学んだこと～ 第 25 回日本 DDS 学会 東京ドームホテル 2009 年 7 月 3 日
26. 古賀宣勝 安永正浩 松村保広
オートイメージングシステムによる剥離がん細胞同定 第 25 回日本 DDS 学会 東京ドームホテル 2009 年 7 月 3 日・4 日
27. 橋本侑季 齋藤洋平 安永正浩 黒田順一郎 古賀宣勝 三江直子 大津美沙 松村保広
外因系血液凝固因子 Tissue Factor の腫瘍脈管における機構解明 第 25 回日本 DDS 学会 東京ドームホテル 2009 年 7 月 3 日

28. 鈎持広和 安永正浩 後藤功一
西脇裕 松村保広
非小細胞肺がんの細胞株に対する、
SN-38 のミセル製剤であるに
K012 と抗 VEGF 抗体併用による
抗腫瘍効果 第 25 回日本 DDS
学会 東京ドームホテル 2009
年 7 月 3 日
29. 藤澤優 荒川寛茂 安永正浩 小
玉哲也 丸山一雄 鈴木亮 松村
保広 表在性膀胱がんに対する膀
胱内注入遺伝子治療 第 25 回日
本 DDS 学会 東京ドームホテル
2009 年 7 月 3 日・4 日
30. 荒川寛茂 藤澤優 安永正浩 松
村保広 表在性膀胱がんに対する
超音波・チタン粒子併用療法の開
発 第 25 回日本 DDS 学会 東京
ドームホテル 2009 年 7 月 3 日・
4 日
31. 安永 正浩 眞鍋 史乃 松村
保広 がん治療における DDS 抗
体療法のパラダイムシフト
第 68 回日本癌学会学術集会 パ
シフィコ横浜 2009 年 10 月 1
日・3 日
32. 黒田順一郎 安永 正浩 倉津
純一 松村 保広
GPT-11/Bevacizumab 併用療法と
比較したマウス脳腫瘍モデルに
おける NK012 の抗腫瘍効果の検
討 第 68 回日本癌学会学術集会
- パシフィコ横浜 2009 年 10 月 1
日・3 日
33. 橋本 侑季 齋藤 洋平 安永
正浩 黒田 順一郎 古賀 宣勝
松村 保広が浸潤で惹起される
凝固異常における Tissue Factor の
役割第 68 回日本癌学会学術集会
パシフィコ横浜 2009 年 10 月 1
日・3 日
34. 齋藤 洋平 安永 正浩 黒田
順一郎 古賀 宣勝 松村 保広
同所隣臓がんモデルに対する
NK012 の抗腫瘍効果 第 68 回日本
癌学会学術集会パシフィコ横浜
2009 年 10 月 1 日
35. 鈎持 広知 安永 正浩 黒田順
一郎 後藤 功一 西脇 裕 松
村 保広 非小細胞肺がん細胞株
に対する、SN-38 のミセル製剤で
ある NK012 の抗腫瘍効果 第 68 回
日本癌学会学術集会 パシフィコ
横浜 2009 年 10 月 1 日
36. 藤澤 優 鈴木 亮 丸山 一雄
小玉 哲也 安永 正浩 松村
保広 表在性膀胱がんに対する膀
胱内注入遺伝子治療 第 68 回日本
癌学会学術集会 パシフィコ横浜
2009 年 10 月 1 日
37. F. Koizumi, Y. Matsumura. "Novel
SN-38-incorporating polymeric
micelles, NK012, eradicate vascular
endothelial growth factor-secreting
bulky tumors" :98th AACR Annual

- meeting . 2007.4.14-18.
38. J. Kuroda, J. Kuratsu, Y. Matsumura., Arterial infusion of nucleic acids through rat carotid artery as an experimental local gene delivery system: Looking ahead to future clinical trials. Los Angeles Convention Center. Los Angeles Convention Center. AACR Annual Meeting 2007. April 14-18, 2007
 39. Y. Matsumura. Polymeric micellar delivery systems in preclinical and clinical and trials. 38th International symposium of the princess Takamatsu cancer research fund. Tokyo. Nov. 29. 2007
 40. Y. Matsumura. Micelle carrier system in cancer chemotherapy. 9th US-Japan DDS symposium. Maui. Dec.16-20. 2007
 41. J. Kuroda, M. Yasunaga, J. Kuratsu, Y. Matsumura. NK012, a polymeric micelle formation containing SN-38, markedly enhanced the antitumor activity of SN-38 against orthotopic glioblastoma multiforme tumors in a mouse model. AACR Annual Meeting 2008. April 12-16, 2008.
 42. Y. Koga, M. Yasunaga, H. Baba, and Y. Matsumura. Comparative study of new immuno-magnetic beads for isolation of exfoliated cells from feces as a non-invasive method for diagnosing colorectal cancer, 2008 AACR Annual Meeting, San Diego, 2008.4.13
 43. Y. Matsumura., Clinical Development of Polymer Therapeutics in Japan. 7th International Symposium on Polymer Therapeutics from Laboratory to Clinical Practice 27th. May 2008 Valencia, Spain
 44. Y. Matsumura, A preclinical, clinical, and translational study on micelle carrier system in oncology. 6th International Nanomedicine and Drug Delivery Symposium. October 2008 Toronto, Canada.
 45. Y. Matsumura, Drug Delivery System. The 18th HCS International Symposium Recent Progress in Pathogenesis and Management of Colorectal Cancer International Conference Center. November 2008 Hiroshima, Japan.
 46. Y. Matsumura, Anticancer agents-incorporated micelle carrier systems under clinical evaluation. The 14th International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery Systems. February 15-18, 2009. Salt Lake City, Utah, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 松村保広、眞鍋史乃、安永正浩、
癌間質の構成因子に対して特異的
結合能を有する物質と抗腫瘍性化
合物との複合体による新規の癌タ
ーゲティング治療特願
2008-293930
2. 片岡一則、石井篤史、西山伸宏、
加藤泰己、宮田完二郎、キム ヒ
ョンジン、武元宏泰、非荷電性親
水性ブロック及び側鎖の一部に疎
水性基が導入されたカチオン性の
ポリアミノ酸ブロックを含んでな
る共重合体、その使用、特願
2008-059886
3. 片岡一則、LEE, Yan、宮田完二郎、
大庭誠、電荷変換型三元系ポリプ
レックス、アメリカ (Provisional
出願) 61/126,077
4. 片岡一則、ジャン ミンゼン、石
井篤史、西山伸宏、松本悟、ポリ
エチレングリコールの結合した核
酸のコンジュゲートとリン酸カル
シウムの有機-無機ハイブリッド
型ナノ粒子、PCT/JP2008/070154
5. 片岡一則、宮田完二郎、西山伸宏、
石井武彦、呉寿榮、キム ヒュン
ジン、カチオン性のポリ(アミノ
酸)およびその使用出願、特願
2009-31799

研究成果の刊行に関する一覧表

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
T, Hamaguchi., Y. Matsumura., et al.	A Phase I and Pharmacokinetic Study of NK105, a Paclitaxel-incorporating Micellar Nanoparticle Formulation.	Brit J Cancer.	97	170-176	2007
Y. Matsumura.	Preclinical and clinical studies of anticancer drug-incorporated polymeric micelles.	J Drug Targeting.	15	507-517	2007
S. Hiki, K. Kataoka, et al.	A Facile Synthesis of Azido-Terminated Heterobifunctional Poly(ethylene glycol)s for "Click" Conjugation.	Bioconjugate. Chem.	18 (6)	2191-2196	2007
A. Kawamura, K. Kataoka, et al.	Self-Assembled Nano-Bioreactor from Block Ionomers with Elevated and Stabilized Enzymatic Function.	Bioconjugate Chem.	18 (5)	1555-1559	2007
M. Nakanishi, K. Kataoka, et al.	Study of the quantitative aminolysis reaction of poly(beta-benzyl L-aspartate) (PBLA) as a platform polymer for functionality materials.	React. Funct. Polym.	67 (11)	1361-1372	2007
H. Cabral, N. K. Kataoka et al.	Optimization of (1,2-diamino-cyclohexane)platinum(II)-loaded polymeric micelles directed to improved tumor targeting and enhanced antitumor activity.	J. Control. Release	121 (3)	146-155	2007
Y. Bae, K. Kataoka et al.	In vivo antitumor activity of the folate-conjugated pH-Sensitive polymeric micelle selectively releasing adriamycin in the intracellular acidic compartments.	Bioconjugate Chem.	18(4)	1131-1139	2007
T. Satomi, K. Kataoka, et al.	Density Control of Poly(ethylene glycol)Layer To Regulate Cellular Attachment.	Langmuir	23(12)	6698-6703	2007

Y. Lee, <u>K. Kataoka</u> et al.	A protein nanocarrier from charge-conversion polymer in response to endosomal pH.	J. Am. Chem. Soc.	129 (17)	5362-5363	2007
M. R. Kano, <u>K. Kataoka</u> et al.	Improvement of cancer-targeting therapy, using nanocarriers for intractable solid tumors by inhibition of TGF-beta signaling.	P. Natl. Acad. Sci. USA.	104 (9)	3460-3465	2007
R Suzuki, <u>K Maruyama</u> et al.	Effective anti-tumor activity of oxaliplatin encapsulated in transferrin-PEG-liposome; Int.	J. Pharm	346	143-150	2008
K Sato, <u>K Tsuchihara</u> , <u>T Ueno</u> , et al.	Autophagy is activated in colorectal cancer cells and contributes to the tolerance to nutrient deprivation.	Cancer Res.	67	9677-9684	2007
Momose, I, Ikeda, D. et al.	A new proteasome inhibitor, TP-110, induces apoptosis in human prostate cancer PC-3 cells.	Biosci. Biotechnol. Biochem.,	71	1036-1043	2007
<u>Y. Matsumura</u> .	Polymeric micellar delivery systems in oncology.	Jpn J Clin Oncol	38	793-802	2008
<u>Y. Matsumura</u> .	Poly (amino acid) micelle nanocarriers in preclinical and clinical studies.	Adv Drug Deliv Rev	60	899-914	2008
T,Nakajima, <u>Y,Matsumura</u> , 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
T,Nakajima, <u>Y,Matsumura</u> , 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

Y,Saito, <u>Y. Matsumura</u> ,et al.	Enhanced distribution of NK012, a polymeric micelle-encapsulated SN-38, and sustained release of SN-38 within tumors can beat a hypovascular tumor.	Cancer Sci	99	1258-1264	2008
M,Sumitomo., <u>Y,Matsumura</u> ,. et al	Novel SN-38-incorporated polymeric micelle, NK012, strongly suppresses renal cancer progression.	Cancer Res	68	1631-1635	2008
Y,Watanabe, <u>Y,Matsumura</u> ,. et al.	Low-intensity ultrasound and microbubbles enhance the antitumor effect of cisplatin.	Cancer Sci	99	2525-2531	2008
M. Oba, <u>K. Kataoka</u> , et al.	Polyplex micelles with cyclic RGD peptide ligands and disulfide cross-links directing to the enhanced transfection via controlled intracellular trafficking.	Mol. Pharm.	5 (6)	1080-1092	2008
S. Wu, N. <u>K. Kataoka</u> , et al.	Enhancement of Angiogenesis through Stabilization of Hypoxia Inducible Factor-1 by Silencing Prolyl Hydroxylase Domain 2 Gene. Mol Ther.	Mol Ther	16 (7)	1227-1234	2008
Suzuki R, <u>Maruyama K</u> , et al.	A novel strategy utilizing ultrasound for antigen delivery in dendritic cell-based cancer immunotherapy.	J Cntrol Release.	133(3)	198-205	2009
Zenitani T, <u>Maruyama K</u> , et al.	H, Accelerating effects of ultrasonic thrombolysis with bubble liposomes.	J Med Ultrasonics,	35	5-10	2008
Kuga W, <u>Tsuchihara K</u> et al.	Nuclear localization of SNARK: its impact on gene expression.	Biochem Biophys Res Commun	377	1062-6	2008
Momose, I., Kunimoto, S., Osono, M., Ikeda, D.	Inhibitors of insulin-like growth factor-1 receptor tyrosine kinase are preferentially cytotoxic to nutrient-deprived pancreatic cancer cells.	Biochem. Biophys. Res. Commun	380	171-176	2009
Fujii S, <u>Ueno T</u> ,et al.	Autophagy is activated in pancreatic cancer cells and correlates with poor patient outcome.	Cancer Sci	99(9)	1813-1819	2008