

201313018B(1/2)

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22年度~25年度 総合研究報告書

研究代表者 松村保広 (平成22年度~24年度)

安永正浩 (平成25年度)

平成26(2014)年 3月

1/2 冊

目 次

I. 総括研究報告	
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	
安永 正浩	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 20
III. 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22-25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

安永 正浩

（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）

低分子抗がん剤はがんと同等に正常組織へ分布し有害事象をもたらす。この不都合を解消するために DDS の概念が導入された。しかしながら、がん組織、特に難治性がんでは、豊富な間質成分により DDS 製剤の腫瘍内浸透性が妨げられて、有効性が低下する。本研究ではがん組織の生理学、病理学に立脚し、工学系マテリアルと生物学マテリアル抗体などとの融合による次世代 DDS の創生を目標にして、より有効・有用ながん治療法の開発を行ってきた。

分担研究者

西山伸宏 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

眞鍋史乃 理化学研究所 専任研究員

土原一哉 国立がんセンター東病院
トランスレーショナル分野 分野長

上野 隆 順天堂大学医学部 教授

百瀬 功 財団法人微生物化学研究会
沼津創薬医科学研究所 主席研究員

量の薬剤をがん細胞まで送達させることができない。そこで、新たな DDS の概念である間質を標的にした CAST(Cancer stromal targeting)療法を考案した。本研究では、がん間質の構成成分である、コラーゲン、フィブリン、組織因子 (Tissue factor; TF) などの抗マウス、抗ヒト抗体を作製して、トランスレーショナル研究を通じて、これらの蛋白ががん診断治療用の標的分子として有用であることを明らかにする。さらに、非臨床 POC (Proof of concept)研究を積み重ね CAST 療法の有効性の実証作業に取り組んだ。

脳腫瘍の場合には間質以外にも血液-脳腫瘍関門(BBTB)の存在がドラッグデリバリーの効率に大きく影響を与えている。そこで、新たに環状 RGD ペプチドを導入した抗がん剤内包高分子ミセルを作製して、脳腫瘍におけ

A. 研究目的

がんでは周囲血管の破壊、出血、凝固によるフィブリン形成、そしてコラーゲンによる置換が繰り返され間質が形成される。難治性がんでは、特にその傾向が強い。EPR (Enhanced permeability and retention)効果により腫瘍へ選択的に運ばれた DDS 製剤も豊富な間質により腫瘍内部での浸透性が妨げられ（間質バリア）、有効な

るデリバリー効果の改善と抗腫瘍効果の増強を試みた。リポソームに関しては、バブルリポソーム(BL)を用いた超音波がん温熱療法と樹状細胞免疫療法を併用することで、抗腫瘍免疫を誘導して抗腫瘍効果の増強を試みた。

次世代 DDS 製剤としての Antibody drug conjugate (ADC) のコア技術であるリンカーの開発を行った。

間質微小環境での低酸素状態でも有効な薬剤の開発のために、新規プロテアソーム阻害剤、オートファジー阻害剤及び PARP1 阻害剤の探索を目的に研究を行った。

B. 研究方法

1) ヒトとマウスに交叉する抗不溶性フィブリン抗体 102-10 の作製に成功して、その特異性評価と ELISA 試験、合成ペプチドを用いた競争阻害実験、*in silico* 立体構造解析によりエピトープの探索を行った。抗ヒト及び抗マウス TF 抗体を作製して、102-10 と共に生体イメージングで腫瘍内分布様式を観察した。脳腫瘍のヒト手術検体に対して 102-10 と抗ヒト TF 抗体で免疫染色を行った。フィブリンに関しては 102-10 を用いて、各種がん組織、正常組織、梗塞性・炎症性疾患などの剖検例について染色を行った。102-10、抗 TF 抗体に強力な毒性をもつ MMAE を付加した Antibody drug conjugate (ADC) を作製した。リンカーに関して、

102-10 用にはプラスミンで切断される剤型に、抗 TF 抗体用にはがん細胞と腫瘍血管の細胞内のカテプシンで切断される剤型とした。

2) 脳腫瘍の標的治療を目的として環状 RGD ペプチド導入ダハプラチン (DACHPt) 内包ミセルの作製と有効性を評価した。

3) 超音波による BL のキャビテーションを利用した温熱療法と樹状細胞への抗原送達法を開発し、抗腫瘍効果の増強作用を調べた。

4) 新規 DDS 製剤開発のためのリンカーテクノロジーの開発研究を行った。

5) 低栄養・低酸素培養条件下での新規プロテアソーム阻害剤、オートファジー阻害剤のスクリーニングを行った。BRCA2 遺伝子変異陽性膵癌 Capan-1 での PARP1 阻害剤の感受性の検討を行った。

C. 研究結果

1) 解析結果により 102-10 はフィブリン上の B β 鎖を認識しており、フィブリノゲンでは同部に γ 鎖が覆いかぶさっていることが判明した。同部はフィブリノゲンからフィブリンに変換された際の立体的構造変化に伴い開放されポケット状の開裂構造となり 102-10 が反応できるようになる。蛍光標識抗体による生体イメージングと ^{89}Zr 標識抗体による PET イメージングで抗フィブリン抗体はがん間

質に特異的にデリバリーされること
が示された。フィブリンに関しては、
脳腫瘍、胃がん、膵がん、肺がん、大
腸がんなどほとんどの固形腫瘍で陽
性を示した。グリオーマでは、悪性度
が高い程、フィブリン析出が多いとい
うことも判明した。一方、主だった正
常組織は全て陰性であった。梗塞性疾
患に関しては、発生時死亡された方の
剖検例では陽性であったが、発症後 3
週目に死亡した患者の剖検例では陰
性を示した。TF に関しては、脳腫瘍
の 98%が陽性で、予想通り腫瘍内の
がん細胞と間質の両方に発現していた。
抗フィブリン抗体 ADC(Antibody drug
conjugate)と抗 TF 抗体 ADC を作製し
た。共に、*in vitro* において、良好な
薬物放出能を示した。さらに、抗ヒト
TF 抗体 ADC と抗マウス TF 抗体 ADC に
ついて、ヒト膵臓がん細胞 Xenograft
マウスモデル（がん細胞はヒト型 TF
を腫瘍間質はマウス型 TF を発現）に
各々投与して有効性を確認できた。

2) RGD リガンドを付加した DACHpt
内包ミセルを作製した。RGD 付加
DACHpt 内包ミセルは BBTB を能動的
に通過して同所移植脳腫瘍に選択的
に集積した。リガンドなし DACHpt
に比べて、高い抗腫瘍効果を示した。
次いで、ミセルを 30-100nm の範囲で
サイズをコントロールして作製した
ところ、50nm 以下のペプチド搭載ミ

セルが、脳腫瘍に効果的に集積し、優
れた薬効を示すことが明らかになっ
た。

3) BL を利用した超音波がん温熱療
法後に樹状細胞(DC)を腫瘍内投与す
ることで、超音波がん温熱療法または
樹状細胞免疫療法単独より高い抗腫
瘍効果が認められた。障害を受けた腫
瘍内部で有意な DC 成熟化がみられ、
それに伴い所属リンパ節への DC 移行
率も上昇していた。

4) プラスミン認識用 Val-Leu-Lys、カ
テプシン認識用 Val-Cit に加えて、
Pro-Gly リンカーを新たに設計合成し
た。*in vitro* において、新規リンカー
がこれまでに汎用されているスペー
サーと同等の放出能を持つことが明
らかになった。

5) 新規のプロテアソーム阻害剤チロ
ペプチン誘導体と新規のオートファ
ジー阻害剤 CB112B03 と CB153C07 を
見いだした。Capan-1 が PARP 阻害剤
に感受性を示し、BRCA 変異陽性乳癌
モデルで提唱されている Synthetic
lethality が成立しているものと思われ
た。

D. 考察

102-10 のエピトープ解析の結果から
フィブリノゲンから不溶性フィブリン
に変換する際の立体的構造の変化
に伴い生じるポケット状開裂部を認
識することが判明した、102-10 の不溶

性フィブリン特異性が証明された。また、臨床病理学的検索と疾患動物モデルでのフィブリン・カイネティクスの研究から不溶性フィブリンは梗塞・炎症性疾患では一過性に出現するのみであった。これらの疾患では疼痛などの症状を有するので、無症候性でフィブリンの持続陽性はがんの特徴的な所見といえる。さらに、102-10 は不溶性フィブリンにしか反応しないため、フィブリノゲンやフィブリン分解産物に血中で中和されることがなく、凝固能にも影響がないので副作用の心配も少ない。生体イメージングでも抗フィブリン抗体はがん間質に特異的にデリバリーされていることが示されており、102-10 が優れデリバリーツールであることが明らかになった。TF が脳腫瘍においてがん細胞と腫瘍血管の両方に強く発現していることが示された。また、治療実験で抗ヒト TF 抗体 ADC と抗マウス TF 抗体 ADC の両方が有効であったことから、がん細胞と腫瘍血管の両方を標的にするダブルターゲティングのコンセプト証明がなされた。TF を介した腫瘍と血液凝固系との関連に関しても、さらに解析を進める予定である。脳腫瘍の治療抵抗性の原因として間質バリアと共に BBTB あるいは血液脳関門 (Blood-brain barrier, BBB) の存在が上げられている。今回の研究で、

環状 RGD ペプチドによるミセルの能動輸送でこの障害を克服できる可能性が示された。さらに、BBTB/BBB 及び間質バリアを克服するために、ミセルサイズを 50nm 以下に小さくすることの重要性も明らかになった。

今回の超音波がん温熱治療後の DC 成熟化は、BL と超音波の併用で傷害されたがん細胞から放出された何らかの液性因子によるものと推察された。一般的に細胞性免疫の誘導において抗原提示細胞である DC の成熟化は重要な役割を担っている。そのため、DC を活性化できる本併用療法は有用性の高い新たながん治療戦略になるものと期待された。局所に加え所属リンパ節への成熟 DC の移行率が上昇していたことから、本療法が局所コントロールのみならず転移巣を含む全身療法としても使用可能と考える。

ADC はパイロット分子である抗体、リリースされる薬剤、抗体と薬剤と結合させるリンカーの各部位から構成される。リンカーは、薬剤放出部位で特定の酵素により認識し、切断される部位(specifier)と specifier と薬剤を結合するスペーサーから成り立つ。また、リンカーは薬剤放出速度・部位を制御できるので、DDS の効率化にとって大切な技術要素である。リンカー設計、特に Specifier、スペーサー選択の重要性が示された。

腫瘍微小環境を模倣した低栄養・低酸素環境に誘導される代謝拮抗薬に対する耐性が複数の分子標的薬の併用で解除される可能性が示された。本研究で想定している腫瘍微小環境は上記の通り有効血流に乏しい難治性がんの組織学的特性に依存しており、従来の剤型ではこうした組織に薬剤を送達することが困難である。一方でこうした環境に特異的な薬剤送達が可能となれば、正常組織に対する毒性が懸念される併用薬剤の利用も可能になると考えられた。

E. 結論

パクリタキセル内包ミセル体 NK105 は乳がんでは著明な効果を示し、国内第3相治験もまもなく終了する。他のミセル体制剤の臨床試験も順調に進んでいる。ミセル体に関しては、本研究で行われた非臨床の研究結果が実臨床に反映されるようになった。新しいDDSとしてのCAST療法に関しても、抗フィブリン抗体と抗TF抗体のドラッグデリバリーツールとしての有用性が示された。さらなる非臨床POC研究を重ね、数年以内の治験実施を目標とする。抗体テクノロジーを利用したDDS製剤の有効性を示した。今後、研究開発の主流になると考えられ、関連する技術基盤やregulationの整備が重要となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. J Kuroda, Y Matsumura, et al. Antitumor Effect of NK012, SN-38 Incorporating Polymeric Micelle on U87MG Orthotopic Glioblastoma in Mice Compared with Irinotecan in Combination with Bevacizumab. *Clin Cancer Res.* 16(2):521-9, 2010.
2. H Kenmotsu, Y Matsumura et al. The antitumor activity of NK012, a SN-38 incorporating micelle, in combination with bevacizumab against lung cancer xenografts. *Cancer.* 116(19): 4597-4604, 2010.
3. T Nagano, Y Matsumura 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.* 127(11): 2699-2706, 2010.
4. A Takahashi, Y Matsumura et al.. Detailed distribution of NK012, an SN-38 incorporating micelle, in the liver and its potent antitumor effects in mice bearing liver metastases. *Clin Cancer res.* 16(19): 4822-4831,2010.
5. S Fujisawa, Y Matsumura et al..

- Optimum conditions of ultrasound-mediated destruction of bubble liposome for siRNA transfer in bladder cancer. *Therapeutic Delivery*. 1(2): 247-255,2010.
6. Y Matsumura. Preclinical and clinical studies of NK012, an SN-38-incorporating polymeric micelles, which is designed based on EPR effect. *Adv Drug Deliv Rev*, 63(3): 184-192,2010.
 7. T Hamaguchi, Y Matsumura et al.. Phase I Study of NK012, a Novel SN-38-Incorporating Micellar Nanoparticle, in Adult Patients with Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 16(20): 5058-5066, 2010.
 8. A Ishii-Watabe, Y Matsumura et al.. Genetic polymorphisms of *FCGRT* encoding FcRn in a Japanese population and their functional analysis. *Drug Metab Pharmacokinet*.25(6): 578-587, 2010.
 9. M. Murakami, H. Cabral, Y. Matsumoto, S. Wu, M. R. Kano, T. Yamori, N. Nishiyama*, K. Kataoka*, Improving drug potency and efficacy by nanocarrier-mediated subcellular targeting. *Science Transl. Med.* 3 (64): 64ra2 (2011)
 10. S. Kaida, H. Cabral, M. Kumagai, A. Kishimura, Y. Terada, M. Sekino, I. Aoki, N. Nishiyama, T. Tani, K. Kataoka, Visible-drug delivery by supra-molecular nanocarriers directing to single-platformed diagnosis and therapy of pancreatic tumor model. *Cancer Res*. 70(18): 7031-7041 (2010)
 11. Onozuka H, Tsuchihara K, et al. Hypoglycemic/hypoxic condition in vitro mimicking the tumor microenvironment markedly reduced the efficacy of anticancer drugs. *Cancer Sci*. 102(5): 975-82, 2011.
 12. 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.
 13. M. Kawada, H. Inoue, S. Ohba, T. Masuda, I. Momose and D. Ikeda, Leucicostatin A inhibits prostate cancer growth through reduction of insulin-like growth factor-I expression in prostate stromal cells. *Int J. Cancer*, 126(4): 810-818, 2010.

14. Iijima. M., Momose, I., Ikeda, D. Increased ABCB1 expression in TP-110-resistant RPMI-8226 cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 74(9): 1913-1919, 2010.
15. Watanabe, T., Abe, H., Momose, I., Takahashi, Y., Ikeda, D., Akamatsu, Y. Structure-activity relationship of boronic acid derivatives of tyropeptin: proteasome inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20(19): 5839-5842, 2010.
16. Katsuhiko Asanuma, Miyuki Akiba-Takagi, Fumiko Kodama et al. Dendrin location in podocytes is associated with the disease progression in animal and human glomerulopathy. *Am. J. Nephrol.* 33(6):537-549,
17. Suzuki R, Oda Y, Utoguchi N, Maruyama K. Progress in the development of ultrasound-mediated gene delivery systems utilizing nano- and microbubbles. *J. Control. Release.* 149(1), 36-41, 2011
18. Okazaki F, Matsunaga N, Okazaki H, Utoguchi N, Suzuki R, Maruyama K., Koyanagi S, Ohdo S. Circadian Rhythm of Transferrin Receptor 1 Gene Expression Controlled by c-Myc in Colon Cancer-Bearing Mice. *Cancer Res.* 70 (15), 6238-6246, 2010
19. Un K, Kawakami S, Suzuki R, Maruyama K., Yamashita F, Hashida M. Development of an ultrasound-responsive and mannose-modified gene carrier for DNA vaccine therapy., *Biomaterials.* 31(30), 7813-26, 2010
20. 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, 473-86, 2010
21. Ikeda-Dantsuji Y, Feril LB Jr, Tachibana K, Ogawa K, Endo H, Harada Y, Suzuki R, Maruyama K. Synergistic effect of ultrasound and antibiotics against Chlamydia trachomatis-infected human epithelial cells in vitro. *Ultrason. Sonochem.* 18(1), 425-30, 2010
22. 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(2), 245-50, 2010
23. R Plummer, R H Wilson, H Calvert, A V Boddy, M Griffin, J Sludden, M J Tilby, M Eatock, D G Pearson,

- C J Ottley, Y Matsumura, K Kataoka, and T Nishiya. A phase I clinical study of cisplatin-incorporated polymeric micelles (NC-6004) in patients with solid tumors. *Brit J Cancer* 104(4), 593-598, 2011
24. M Yasunaga, S Manabe, Y Matsumura. New Concept of Cytotoxic Immunoconjugate Therapy Targeting Cancer-Induced Fibrin Clots. *Cancer Sci.*102(7), 1396-1402, 2011
25. M Yasunaga, S. Manabe, D. Tarin, Y. Matsumura. Cancer-stroma targeting therapy by cytotoxic immunoconjugate bound to the collagen 4 network in the tumor tissue. *Bioconjug Chem* 22(9), 1776-1783, 2011.
26. K Kato, K.Chin, K.Yoshikawa, T.Yamaguchi, K.Tsuji, Y.Esaki, T.Sakai, K.Kimura, M.Hamaguchi, T.Shimada, Y.Matsumura, Y.Ikeda, R. Phase II study of NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle, for previously treated advanced or recurrent gastric cancer. *Invest New Drugs*, 30(4), 2011
27. Y Matsumura, Cancer stromal targeting (CAST) therapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 64(8),710-719, 2012
28. Y Saito, Y Hashimoto, J Kuroda, M Yasunaga, Y Koga, A Takahashi, Y Matsumura. The inhibition of pancreatic cancer invasion-metastasis cascade in both cellular signal and blood coagulation cascade of tissue factor by its neutralisation antibody. *Eur J Cancer.* 47(14): 2230-2239, 2011
29. M Rafi, H Cabral, MR Kano, P Mi, C Iwata, M Yashiro, K Hirakawa, K Miyazono, N Nishiyama, K Kataoka. Polymeric micelles incorporating (1,2-diaminocyclohexane) platinum(II) suppress the growth of orthotopic scirrhus gastric tumors and their lymph node metastasis. *J Controlled Release*, 159(2), 186-196, 2012
30. H Carbral, Y Matsumoto, K Mizuno, Q Chen, M Murakami, M Kimura, Y Terada, MR Kano, K Miyazono, M Uesaka, N Nishiyama, K Kataoka. Accumulation of sub-100 nm polymeric micelles in poorly permeable tumours depends on size. *Nature Nanotech*, 6(12), 815-823, 2011
31. T Kawazu, K Hakamada, Y Oda, J Miyake, K Maruyama. Ultrasound-mediated Transfection with Liposomal Bubbles Delivers

- Plasmid DNA Directly into Nucleus. *Chemistry Letters*, 40, 298-299, 2011
32. S Murata, Y Koga, Y Moriya, T Akasu, S Fujita, S Yamamoto, Y Kakugawa, Y Ohtake, N Saito, Y Matsumura. Application of miRNA expression analysis on exfoliated colonocytes for colorectal cancer diagnosis. *Gastrointestinal Cancer Targets and Therapy*. 2, 11-18, 2012
 33. Omata D, Negishi Y, Yamamura S, Hagiwara S, Endo-Takahashi Y, Suzuki R, Maruyama K, Nomizu M, Aramaki Y. Involvement of Ca²⁺ and ATP in enhanced gene delivery by bubble liposomes and ultrasound exposure. *Mol. Pharm.* 9 1017-1023 2012
 34. Oda Y, Suzuki R, Otake S, Nishiie N, Hirata K, Koshima R, Nomura T, Utoguchi N, Kudo N, Tachibana K, Maruyama K. Prophylactic immunization with Bubble liposomes and ultrasound-treated dendritic cells provided a four-fold decrease in the frequency of melanoma lung metastasis. *J. Control. Release* 160 362-366 2012
 35. M Yasunaga, S Manabe, D Tarin, Y Matsumura. Tailored immunoconjugate therapy depending on a quantity of tumor stroma. *Cancer Sci.* 104(2) 231-237, 2013
 36. P. Mi, H. Cabrala, D. Kokuryo, M. Rafi, Y. Terada, I. Aoki, T. Saga, T. Ishii, N. Nishiyama, K. Kataoka, Gd-DTPA-loaded polymer-metal complex micelles with high relaxivity for MR cancer imaging. *Biomaterials*, 34 (2) 492-500 (2013)
 37. F. Pittella, K. Miyata, Y. Maeda, T. Suma, S. Watanabe, Q. Chen, R. J. Christie, K. Osada, N. Nishiyama, K. Kataoka, Pancreatic cancer therapy by systemic administration of VEGF siRNA contained in calcium phosphate/charge-conversional polymer hybrid nanoparticles. *J. Control. Release* 161 (3) 868-874 (2012)
 38. R. J. Christie, Y. Matsumoto, K. Miyata, T. Nomoto, S. Fukushima, K. Osada, J. Halnaut, F. Pittella, H. -J. Kim, N. Nishiyama, K. Kataoka, Targeted polymeric micelles for siRNA treatment of experimental cancer by intravenous injection. *ACS Nano* 6 (6) 5174-5189 (2012)
 39. S Manabe, H Machida, Y Aihara, M Yasunaga, Y Ito, Y Matsumura Development of Diketopiperazine-forming Dipeptidyl Pro-Gly Spacer for

- Preparation of Antibody-Drug Conjugate. *Med. Chem. Comm.* 2013, 4, 792-796.
40. A Takahashi, Y Yamamoto, M Yasunaga, Y Koga, J Kuroda, M Takigahira, M Harada, H Saito, T Hayashi, Y Kato, T Kinoshita, N Ohkohchi, I Hyodo, Y Matsumura. NC-6300, an epirubicin-incorporating micelle, exerts higher antitumor activity and the least cardiotoxicity as compared to conventional epirubicin. *Cancer Sci.* 104(7), 920-927, 2013.
41. Y Hisada, M Yasunaga, S Hanaoka, , Saijou. T Sugino A, Tsuji, T Saga, K Tsumoto, S Manabe,. J Kuroda,. J Kuratsu, Y Matsumura. Discovery of an uncovered region in fibrin clots and its clinical significance. *Sci. Rep.* 3, 2604,2013.
42. Y Matsumura, M Yasunaga, S Manabe. Cancer stromal targeting (CAST) therapy and tailored antibody drug conjugate therapy depending on the nature of tumor stroma. *Cancer Targeted Drug Delivery, An Elusive Dream* (eds. Bae YH, Mrsny RJ, and Park K) Springer New York Heidelberg Dordrecht London, p.161-181, 2013
43. M Yasunaga, M Furuta, K Ogata, Y Koga, Y Yamamoto, M Takigahira, Y Matsumura. The significance of microscopic mass spectrometry with high resolution in the visualisation of drug distribution. *Sci. Rep.* 3, 3050, 2013.
44. M Yasunaga, Manabe S, Matsumura Y. Tumor stromal barrier and cancer stromal targeting therapy. *Microvascular Reviews and Communications.* 6(1) 2-8 (2013)
45. Y Yamamoto, I Hyodo, M Takigahira, Y Koga, M Yasunaga, M Harada, T Hayashi, Y Kato, Y Matsumura Effect of combined treatment with the epirubicin-incorporating micelles (NC-6300) and 1,2-diaminocyclohexane platinum (II)-incorporating micelles (NC-4016) on a human gastric cancer model. *Int J Cancer* 135(1) 214-23 (2014)
46. Y. Miura, T. Takenaka, K. Toh, S. Wu, H. Nishihara, M. R. Kano, Y. Ino, T. Nomoto, Y. Matsumoto, H. Koyama, H. Cabral, N. Nishiyama*, K. Kataoka*, Cyclic RGD-linked polymeric micelles for targeted delivery of platinum anticancer drugs to glioblastoma through the blood-brain tumor barrier. *ACS Nano* 7 (10) 8583-8592 (2013)
47. S. Deshayes, H. Cabral, T. Ishii, Y.

- Miura, S. Kobayashi, T. Yamashita, A. Matsumoto, Y. Miyahara, N. Nishiyama, K. Kataoka*, Phenylboronic acid-installed polymeric micelles for targeting sialylated epitopes in solid tumors. *J. Am. Chem. Soc.* 135 (41) 15501-15507 (2013)
48. R Suzuki, Y Oda, D Omata, N Nishiie, R Koshima, Y Shiona, Y Sawaguchi, J Ung, T Naoi, Y Negishi, S Kawakami, M Hashida, K Maruyama Tumor growth suppression by mild hyperthermia using non-high intensity focused ultrasound in combination with nanobubbles. *Int. Hyperthermia* 2014 in press.
3. 学会発表
1. 外因系血液凝固因子 Tissue Factor (TF)の膵臓がん浸潤における機構解明と抗ヒト TF 抗体を用いた治療法開発 齋藤洋平・橋本侑季・黒田順一郎・安永正浩・古賀宣勝・松村保広 第 26 回日本 DDS 学会 大阪国際交流センター 2010 年 6 月 17,18 日
 2. 進行腎がんに対する新規抗体 DDS 製剤治療法の開発 久田洋平・安永正浩・黒田順一郎・古賀宣勝・松村保広 第 26 回日本 DDS 学会 大阪国際交流センター 2010 年 6 月 17,18 日
 3. シンポジウム 1-3 悪性脳腫瘍治療における DDS 黒田順一郎・安永正浩・松村保広 第 26 回日本 DDS 学会 大阪国際交流センター 2010 年 6 月 17,18 日
 4. 抗体ミサイル療法における細胞内インターナリゼーションが薬効に与える影響の検討 中村彰吾・安永正浩・黒田順一郎・古賀宣勝・松村保広 第 26 回日本 DDS 学会 大阪国際交流センター 2010 年 6 月 17,18
 5. 卵巣がんモデルマウスを用いた pH 応答性ミセル製剤の薬効及び毒性の評価 今野まつみ・安永正浩・黒田順一郎・高橋遍・古賀宣勝・杉野隆・松村保広 第 26 回日本 DDS 学会 大阪国際交流センター 2010 年 6 月 17,18 日
 6. がん間質構成部分に結合する抗がん剤抗体複合体によるがん間質ターゲティング治療 松村保広 第 69 回日本癌学会 9 月 22 日 大阪国際会議場
 7. 乳がんモデルを用いた抗体 DDS 作成への理論構築 中村彰吾・安永正浩・黒田順一郎・古賀宣勝・高橋遍・松村保広 第 69 回日本癌学会 9 月 22 日 大阪国際会議場
 8. Promotion of Tissue Factor in invasion, metastasis, and

- antimetastasis effect of anti TF antibody in pancreatic cancer 齋藤洋平・黒田順一郎・安永 正浩・古賀宣勝・松村保広 第 69 回日本癌学会 9 月 22 日 大阪国際会議場
9. Tumor vascular targeting therapy utilizing cytotoxic immunoconjugate bound to the collagen4 久田洋平・安永 正浩・古賀宣勝・黒田順一郎・松村保広 第 69 回日本癌学会 9 月 22 日 大阪国際会議場
 10. 抗間質抗体を利用したがん標的治療の新戦略 安永正浩・眞鍋史乃・松村保広 第 27 回日本 DDS 学会 2011 年 6 月 9 日 東京大学本郷キャンパス
 11. 外因系血液凝固開始因子 Tissue Factor(TF)による腫瘍血管透過性メカニズムの解明と DDS 製剤を用いた治療応用 佐藤隆太・齋藤洋平・安永 正浩・黒田順一郎・古賀宣勝・松村保広 第 27 回日本 DDS 学会 2011 年 6 月 9 日 東京大学本郷キャンパス
 12. 抗 Fibrin 抗体を利用したがんの診断、治療への新たな試み 久田洋平・安永正浩・黒田順一郎・古賀宣勝・松村保広 第 27 回日本 DDS 学会 2011 年 6 月 9 日 東京大学本郷キャンパス
 13. SN-38 結合抗体における SN-38 徐放性の違いによる殺細胞効果の比較検討 中村彰吾・安永正浩・黒田順一郎・古賀宣勝・高橋遍・松村保広 第 27 回 DDS 学会 2011 年 6 月 9 日 東京大学本郷キャンパス
 14. 臨床腫瘍における新しいドラッグデリバリーシステムの開発 松村保広 第 70 回日本癌学会学術総会 2011 年 10 月 3 日
 15. 便中剥離細胞 RNA および RNA を用いた microRNA 発現解析 古賀宣勝・阿部紀子・大丸正枝・安永正浩・松村保広 第 70 回日本癌学会学術総会 2011 年 10 月 4 日
 16. 腫瘍細胞組織成分と細胞特性に応じた抗体抗がん剤複合体の治療戦略 安永正浩・眞鍋史乃・松村保広 第 70 回日本癌学会学術総会 2011 年 10 月 5 日
 17. 外因系血液凝固因子 TF による腫瘍血管透過性と DDS 応用 佐藤隆太・安永正浩・古賀宣勝・松村保広 第 70 回日本癌学会学術総会 2011 年 10 月 5 日
 18. ヒト直腸癌の肝転移モデルにおける NK012 の抗腫瘍効果 瀧ヶ平美里 濱口 哲弥 溝口 万理 安永 正浩 松村 保広 第 70 回日本癌学会学術総会 2011 年 10 月 5 日

19. CAST(Cancer stromal targeting)療法による腫瘍微小循環の制御 安永正浩、眞鍋史乃、松村保広 第37回日本微小循環学会 2012年3月17日盛岡グランドホテル
20. がんの診断・治療を目的とした抗不溶性フィブリン抗体の性状解析 久田洋平、安永正浩、古賀宣勝、松村保広 第28回日本 DDS 学会 2012年7月4日 札幌コンベンションセンター
21. 抗フィブリン scFv を用いた DDS の応用開発 生内寿文、佐藤隆太、津本浩平、安永正浩、松村保広 第28回日本 DDS 学会 2012年7月4日 札幌コンベンションセンター
22. 抗フィブリン抗体を用いた Cancer Stroma targeting(CAST)診断法の開発 安永正浩、杉野隆、辻厚至、佐賀恒夫、眞鍋史乃、松村保広 第28回日本 DDS 学会 2012年7月4日 札幌コンベンションセンター
23. DDS 研究における質量顕微鏡の役割 安永正浩 (司会・松村保広) 第28回日本 DDS 学会 2012年7月4日 札幌コンベンションセンター
24. がん治療を目的とした抗 TFscFv 抗体の作製と特性 佐藤隆太、生内寿文、津村遼、安永正浩、松村保広 第28回日本 DDS 学会 2012年7月4日 札幌コンベンションセンター
25. フィブリンを標的にした PET・CT イメージングとがん診断への応用 安永正浩、辻厚至、杉野隆、佐賀恒夫、眞鍋史乃、松村保広 第7回日本分子イメージング学会 2012年5月25日アクトシティ浜松中ホール・コンgresセンター
26. ヒト肝細胞がん移植モデルマウスに対するエピルビシン内包ミセル製剤 (NC-6300) の薬効及び心毒性の軽減 瀧ヶ平美里、山本祥之、古賀宣勝、安永正浩、原田充訓、齋藤宏之、林達之、加藤泰己、松村保広 第28回日本 DDS 学会 2012年7月4日 札幌コンベンションセンター
27. CAST (Cancer Stromal targeting)診断治療法の開発 安永正浩、辻厚至、杉野隆、佐賀恒夫、眞鍋史乃、松村保広 第21回日本バイオイメージング学会 2012年8月27日 国立京都国際会館
28. Development of fibrin-targeting CAST (Cancer stromal targeting) diagnosis and therapy 安永正浩、杉野隆、辻厚至、佐賀恒夫、眞鍋史乃、松村保広 第71回日本癌学会学術総会 2012年9月19日 ロイトン札幌
29. Development of a novel anti insoluble fibrin antibody for cancer

- stromal target therapy and diagnosis
久田洋平、安永正浩、古賀宣勝、
松村保広 第71回日本癌学会学術
総会 2012年9月19日 ロイトン
札幌
30. Preparation and characterization of
scFv antibody against Tissue Factor
(TF) for the drug delivery carrier of
an MRI contrast agent 佐藤隆太、
津村遼、生内寿文、津本浩平、古
賀宣勝、安永正浩、松村保広 第
71回日本癌学会学術総会 2012年
9月19日 ロイトン札幌
31. Physicochemical characteristics of
various fragments of newly developed
anti-Tissue factor (TF) antibodies.
津村遼、佐藤隆太、生内寿文、瀧
ヶ平美里、久田洋平、藤原悠起、
古賀宣勝、安永正浩、松村保広 第
71回日本癌学会学術総会 2012年
9月19日 ロイトン札幌
32. Construction of anti-fibrin
single-chain variable fragment for the
tool of tumor diagnosis and therapy.
生内寿文、佐藤隆太、津本浩平、
安永正浩、松村保広 第71回日本
癌学会学術総会 2012年9月19日
ロイトン札幌
33. Determination of Tissue Factor (TF)
derived from the tumor tissue in urine
from mice bearing tumor 藤原悠起、
久田洋平、瀧ヶ平美里、津村遼、
古賀宣勝、安永正浩、松村保広 第
71回日本癌学会学術総会 2012年
9月19日 ロイトン札幌
34. Isolation of exfoliated endometrial
cancer cells using Immuno-beads and
cellular analysis by imaging or flow
cytometry 古賀宣勝、阿部紀子、
大丸正枝、安永正浩、笠松高弘、
松村保広 第71回日本癌学会学術
総会 2012年9月19日 ロイトン
札幌
35. Novel Fecal Protein Assay for
Colorectal Cancer Screening Using
Colorectal Cancer Specific Antigen,
SLC6A6 小車健悟、古賀宣勝、里
深博幸、安永正浩、村上康文、松
村保広第71回日本癌学会学術総会
2012年9月19日 ロイトン札幌
36. Combination antitumor activity of
anticancer agent-incorporating
polymeric micelles in a human gastric
cancer model 山本祥之、兵頭一之
介、瀧ヶ平美里、古賀宣勝、安永
正浩、原田充訓、林達之、加藤泰
己、松村保広 第71回日本癌学会
学術総会 2012年9月19日 ロイ
トン札幌
37. 便潜血検査残液を利用した便
miRNA 検査の検討 古賀宣勝
(※消化器がん検診学会学会員限
定のため) JDDW 2012 2012年10
月10日 神戸国際展示場

38. ヒト胃がん移植モデルマウスに対する抗癌剤内包ミセル製剤の併用投与の検討 山本祥之、兵頭一之介、安永正浩、古賀宣勝、松村保広 JDDW 2012 2012年10月10日 神戸国際展示場
39. Developmental strategy of CAST (Cancer stromal targeting) therapy using DDS (Drug delivery system) and Imaging technology 安永正浩、杉野隆、辻厚至、佐賀恒夫、眞鍋史乃、松村保広 The Chemo-Bio Informatics Society Annual Meeting 2012 2012年10月15日 東京・タワーホール船堀
40. Development of CAST (Cancer stromal targeting) diagnosis and therapy using anti-fibrin monoclonal antibody 安永正浩、杉野隆、辻厚至、佐賀恒夫、眞鍋史乃、松村保広 第38回日本微小循環学会総会 2013年2月9日 東京慈恵会医科大学
41. がん診断を目的とした抗 TFscFv 抗体の作製と性状解析 佐藤隆太、生内寿文、津村遼、宗岡聡、津本浩平、古賀宣勝、安永正浩、松村保広 Life Science Day 2013 GE symposium 2013年7月3日 みなとみらい国際会議場
42. ドラッグイメージング法を用いた DDS 製剤の開発研究 安永正浩、古田大、緒方是嗣、古賀宣勝、山本祥之、瀧ヶ平美里、松村保広 第8回日本分子イメージング学会 2013年5月30日 横浜赤レンガ倉庫1号館
43. がん診断を目的とした抗 TFscFv 抗体の作製と性状解析 佐藤隆太、生内寿文、津村遼、宗岡聡、津本浩平、古賀宣勝、安永正浩、松村保広 第29回日本 DDS 学会 2013年7月5日 京都テルサ
44. 大腸がん特異的膜タンパク質を標的とした核酸アプタマーの取得とその性状解析 宗岡聡、榊口卓摩、三田千福、セーボレー那沙、池袋一典、古賀宣勝、安永正浩、松村保広 第29回日本 DDS 学会 2013年7月5日 京都テルサ
45. がん間質を標的とした抗不溶性フィブリン特異抗体 102-10 の機能解析 久田洋平、安永正浩、花岡慎悟、西條信史、辻厚至、佐賀恒夫、眞鍋史乃、松村保広 第29回日本 DDS 学会 2013年7月5日 京都テルサ
46. 血液凝固開始因子である組織因子 (Tissue Factor, TF) に対する低分子抗体の作製と腫瘍集積性の検討 津村遼、佐藤隆太、瀧ヶ平美里、古賀宣勝、安永正浩、松村保広 第29回日本 DDS 学会 2013年7月5日 京都テルサ

47. 質量顕微鏡を用いたドラッグイメージングと DDS 研究への応用 安永正浩、古田大、緒方是嗣、古賀宣勝、山本祥之、瀧ヶ平美里、松村保広 第 29 回日本 DDS 学会 2013 年 7 月 5 日 京都テルサ
48. 腫瘍マーカーとしての tissue factor/Tissue facotr as a tumor biomarker 藤原悠起、久田洋平、瀧ヶ平美里、津村遼、古賀宣勝、安永正浩、松村保広 第 72 回日本癌学会学術総会 2013 年 10 月 5 日 パシフィコ横浜
49. Development of novel anti- fibrin clot specific antibody for cancer stromal targeting therapy and diagnosis 久田洋平、安永正浩、杉野隆、佐賀恒夫、眞鍋史乃、黒田順一郎、倉津純一、松村保広 第 72 回日本癌学会学術総会 2013 年 10 月 5 日 パシフィコ横浜
50. 抗フィブリン Fab フラグメントによる腫瘍の生体イメージング Tumor imaging with fibrin-specific-binding Fab fragments 生内寿文、瀧上弥史、久田洋平、津村遼、佐賀恒夫、安永正浩、松村保広 第 72 回日本癌学会学術総会 2013 年 10 月 5 日 パシフィコ横浜
51. The intratumor accumulation pattern depending on the size of anti-tissue factor (TF) antibodies. 津村遼、佐藤隆太、瀧ヶ平美里、藤原悠起、古賀宣勝、安永正浩、松村保広 第 72 回日本癌学会学術総会 2013 年 10 月 5 日 パシフィコ横浜
52. Characteristics of a DNA aptamer specifically binding to a colorectal cancer-specific antigen 宗岡聡、古賀宣勝、安永正浩、松村保広 第 72 回日本癌学会学術総会 2013 年 10 月 5 日 パシフィコ横浜
53. New method of colorectal cancer screening combined with fecal occult blood test and fecal miRNA test 古賀宣勝、山崎信義、山本祥之、山本聖一郎、斎藤典男、角川康夫、大竹陽介、松本美野里、松村保広第 72 回日本癌学会学術総会 2013 年 10 月 5 日 パシフィコ横浜
54. Fecal RNA test for colorectal cancer screening using high sensitivity DNA chip 山崎信義、古賀宣勝、山本聖一郎、斎藤典男、角川康夫、大竹陽介、松本美野里、松村保広第 72 回日本癌学会学術総会 2013 年 10 月 5 日 パシフィコ横浜
55. Therapeutic strategy of antibody drug conjugate (ADC) depending on a quantity of tumor stroma 安永正浩、眞鍋史乃、松村保広 第 72 回

- 日本癌学会学術総会 2013年10月5日 パシフィコ横浜
56. New method of colorectal cancer screening combined with fecal occult blood test and fecal miRNA test 古賀宣勝、山崎信義、山本祥之、山本聖一郎、齋藤典男、角川康夫、大竹陽介、松本美野里、松村保広 第72回日本癌学会学術総会 2013年10月5日 パシフィコ横浜
57. 便中DNA、タンパク、RNA 特にマイクロRNAで大腸がんはどこまで解るか 古賀宣勝 (※日本大腸検査学会会員限定のため) 第31回 日本大腸検査学会総会 2013年11月30日 大田区民ホール アプリコ
58. Characterization of a Novel Anti Insoluble Fibrin Clot Antibody for Cancer Stromal Targeting Therapy and Diagnosis 久田洋平、安永正浩、杉野隆、佐賀恒夫、眞鍋史乃、黒田順一郎、倉津純一、松村保広 The 4th JCA-AACR Special Joint Conference 2013年12月18日 東京ベイ舞浜ホテルクラブ&リゾート
59. Visualisation of drug delivery by using high resolution microscopic mass spectrometry 安永正浩、古田大、緒方是嗣、古賀宣勝、山本祥之、瀧ヶ平美里、松村保広 第39回日本微小循環学会総会 2014年2月8日 北里大学薬学部コンベンションセンター
60. A New Aspect of Drug Delivery System in Cancer Therapy. Y Matsumura. 3rd International NanoBio Conference 2010. August 2010, Zurich, Switzerland.
61. A new concept of drug delivery system in oncology. 15th World Congress on advances in oncology. Y Matsumura. 13th International symposium on molecular Medicine. October 7-9, Loutraki, Greece.
62. Preclinical and Clinical Studies of Anticancer Agents Incorporating Micelles. Y Matsumura. 2010 FIP PSWC-AAPS Annual Meeting. November 14-18, 2010, New Orleans, USA
63. Anticancer agents incorporating polymer micelles under clinical evaluation, Phase II: Lessons learned from early clinical trials. Y Matsumura. 4th European Conference for Clinical Nanomedicine. May, 2011. Basel, Switzerland.
64. New aspects of DDS in oncology. Y Matsumura. 2011 International Advanced Drug Delivery Symposium. April, 2011. Taipei, Taiwan.

65. Fecal RNA test using microRNA expressions of exfoliated colonocytes for colorectal cancer screening. Yoshikatsu Koga, Masahiro Yasunaga, Amane Takahashi, Junichiro Kuroda, and Yasuhiro Matsumura 2011 AACR Annual Meeting in Orlando 2011.4.4
66. New drug concept of cytotoxic immunoconjugate for stroma-rich solid tumor. Masahiro Yasunaga, Shino Manabe, Yasuhiro Matsumura The Chemo-Bio Informatics Society Annual Meeting 2011. 2011 年 11 月 8 日 神戸
67. Anticancer agents incorporating polymer micelles under clinical evaluation, Phase II: Lessons learned from early clinical trials. Y Matsumura. 4th European Conference for Clinical Nanomedicine. May, 2011. Basel, Switzerland.
68. New aspects of DDS in oncology. Y Matsumura. 2011 International Advanced Drug Delivery Symposium. April, 2011. Taipei, Taiwan.
69. Fecal RNA test using microRNA expressions of exfoliated colonocytes for colorectal cancer screening. Yoshikatsu Koga, Masahiro Yasunaga, Amane Takahashi, Junichiro Kuroda, and Yasuhiro Matsumura 2011 AACR Annual Meeting April, 2011 Orlando
70. Fecal RNA test using microRNA expressions of exfoliated colonocytes for colorectal cancer screening. Yoshikatsu Koga, Masahiro Yasunaga, and Yasuhiro Matsumura 2012 AACR Annual Meeting April, 2012 Chicago
71. Reduced cardiotoxicity and improved antitumor effect of the epirubicin-incorporating micelle NC-6300 in a hepatocellular carcinoma model Yoshiyuki Yamamoto, Ichinosuke Hyodo, Amane Takahashi, Masahiro Yasunaga, Yoshikatsu Koga, Mitsunori Harada, Ryosuke Tanaka, Hiroyuki Saito, Tatsuyuki Hayashi, Yasuki Kato and Yasuhiro Matsumura 2012 AACR Annual Meeting April, 2012 Chicago
72. Preparation and characterization of scFv antibody against tissue factor for delivery of MRI contrast agents. Ryuta Sato, Toshifumi Obonai, Ryou Tsumura, Satoshi Muneoka, Kohei Tsumoto, Yoshikatsu Koga, Masahiro Yasunaga, Yasuhiro Matsumura. Nano Bio First 国際シンポジウム 2013 年 3 月 5 日
73. Preparation and characterization of scFv antibody against tissue factor for delivery of MRI contrast agents.