

Title	生体内動態の時空間制御による機能的核酸デリバリーシステムの創製
Sub Title	Efficient nucleic acid delivery system by spatiotemporal control of the pharmacokinetics
Author	金澤, 秀子(Kanazawa, Hideko)
Publisher	
Publication year	2015
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2014.)
Abstract	<p>表面に温度応答性高分子ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド(PNIPAAm)共重合体を修飾したカチオン性リポソームを作製した。リポソーム表面の固定水層厚(FALT)を測定し、細胞取り込み効率について評価した結果、PNIPAAmが親水性となる転移温度LCST以下ではPEG修飾リポソームと同様に表面に水和層が形成され、血清タンパクとの相互作用を回避でき、血中安定性が高くなる。一方、LCST以上ではPNIPAAmが脱水和して疎水性となるためFALTが小さくなり、細胞親和性が高くなり細胞取り込み効率が向上した。毒性も少なく遺伝子導入への応用も可能であった。</p> <p>We prepared poly (N-isopropylacrylamide-co-N, N-dimethylaminopropyl acrylamide) (PNIPAAm-co-DMAPAAm)-modified liposomes and their temperature-dependent behaviors were investigated. We examined the fixed aqueous layer thickness (FALT) of polymer-modified liposome, and elucidated the connection relationship between physical character and biological properties of these liposomes. Above the lower critical solution temperature (LCST) of the copolymers, the FALT of the liposomes was decreased and the enhanced cellular uptake of the liposomes was observed. The surface properties and cellular uptake of these liposomes can be controlled in a temperature-dependent manner.</p> <p>In this study, we elucidated that the value of the FALT around the (PNIPAAm-co-DMAPAAm)-modified liposome can be tuned by a changing of temperature and correlates with the cellular uptake. The temperature-sensitive liposome will be an efficacious carrier for the delivery of drugs and nucleic acids.</p>
Notes	研究種目：挑戦的萌芽研究 研究期間：2013～2014 課題番号：25670081 研究分野：物理薬剤学, ドラッグデリバリーシステム
Genre	Research Paper
URL	http://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_25670081seika

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 7 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670081

研究課題名(和文) 生体内動態の時空間制御による機能的核酸デリバリーシステムの創製

研究課題名(英文) Efficient nucleic acid delivery system by spatiotemporal control of the pharmacokinetics

研究代表者

金澤 秀子 (Kanazawa, Hideko)

慶應義塾大学・薬学部・教授

研究者番号：10240996

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：表面に温度応答性高分子ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド(PNIPAAm)共重合体を修飾したカチオン性リポソームを作製した。リポソーム表面の固定水層厚(FALT)を測定し、細胞取り込み効率について評価した結果、PNIPAAmが親水性となる転移温度LCST以下ではPEG修飾リポソームと同様に表面に水和層が形成され、血清タンパクとの相互作用を回避でき、血中安定性が高くなる。一方、LCST以上ではPNIPAAmが脱水和して疎水性となるためFALTが小さくなり、細胞親和性が高くなり細胞取り込み効率が向上した。毒性も少なく遺伝子導入への応用も可能であった。

研究成果の概要(英文)：We prepared poly (N-isopropylacrylamide-co-N, N-dimethylaminopropyl acrylamide) (PNIPAAm-co-DMAPAAm)-modified liposomes and their temperature-dependent behaviors were investigated. We examined the fixed aqueous layer thickness (FALT) of polymer-modified liposome, and elucidated the connection relationship between physical character and biological properties of these liposomes. Above the lower critical solution temperature (LCST) of the copolymers, the FALT of the liposomes was decreased and the enhanced cellular uptake of the liposomes was observed. The surface properties and cellular uptake of these liposomes can be controlled in a temperature-dependent manner. In this study, we elucidated that the value of the FALT around the (PNIPAAm-co-DMAPAAm)-modified liposome can be tuned by a changing of temperature and correlates with the cellular uptake. The temperature-sensitive liposome will be an efficacious carrier for the delivery of drugs and nucleic acids.

研究分野：物理薬剤学、ドラッグデリバリーシステム

キーワード：ドラッグデリバリー 核酸デリバリー ナノリポソーム 機能性高分子 温度応答性

1. 研究開始当初の背景

近年、機能性 RNA が、細胞増殖・分化さらには疾患に深く関与していることが明らかとなり、診断・治療のバイオマーカーとしても注目され、中でも siRNA (short interfering RNA) は、診断のみならず治療への展開が期待されている。しかし、培養細胞において、siRNA の効果を得ることは比較的容易な反面、動物個体レベルで同様の効果を得ることは困難な場合が多い。その理由として、標的臓器、さらには、標的組織中の個々の標的細胞に効率的に十分量の siRNA を送達させるドラッグデリバリーシステム (DDS) が十分でないことが挙げられる。

申請者らはこれまで外部環境に応答する機能性ポリマーを用いた分離システムを世界に先駆けて開発し、実用化している。また新規に開発した高分子を PLA (ポリ乳酸) ナノ粒子に応用した DDS (例えば *Colloids and Surfaces B* 2012 等) 及び蛍光ポリマーによる生体可視化プローブ (*Anal. Sci.* 2009, 出願特許番号 2009-49996) の開発を行ってきた。本研究では新たに分子認識能・受容体との親和性を高めた bio-mimic な機能性高分子を修飾したナノキャリアにより、生体内の特定部位に RNA を的確に送達するデリバリーシステムを構築し、生体内及び細胞内動態を時空間的に制御する機能的核酸デリバリーシステムの創製を目指す。

2. 研究の目的

本研究では生体内の特定部位で細胞を分化誘導させるため標的部位に RNA を的確に送達するデリバリーシステムを構築し、生体内及び細胞内動態を時空間的に制御する機能的核酸デリバリーシステムの創製を目指す。DDS キャリアとして用いられるリポソームは生体安全性などの利点が多いが、血中安定性が低いという問題があり、ポリエチレングリコール (PEG) などの親水性高分子を修飾し表面を水和する方法が広く用いられている。これによりリポソームは RES などの免疫系を回避できるが、この方法は薬物の病態細胞内導入効率が低くなるという問題がある。本研究では、血中で高い安定性および細胞内へ高い導入効率を実現できるキャリアを見出すことを目的とした。

3. 研究の方法

ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド (PNIPAAm) 等の温度応答性高分子と N,N-dimethyl aminopropylacrylamide (DMAA) 等のカチオン性モノマーを共重合した機能性高分子をグラフトしたナノリポソームを作成した。(1)カチオン性,(2)細胞内への取り込み,(3)核に到達しやすい特徴を有する、温度応答性高分子を用いた核酸デリバリーにより、温度刺激によって DNA を放出し、核内での遺伝子発現効率の上昇を図ることが可能である。ナノキャリア表面の

高分子による固定水和層 FALT は、リポソーム表面のゼータ電位を測定することにより算出した。

(1) 温度応答性ナノリポソームの作製

P(NIPAAm-co-DMAA)の合成

PNIPAAm は水中・低温では水分子と水和することで親水性を示し、32 の相転移温度 Lower Critical Solution Temperature (LCST) を境に水分子が脱水和し、疎水性へと可逆的な変化を起こす温度応答性高分子である。この PNIPAAm に DMAA 等のカチオン性モノマーを共重合させ、ナノリポソーム製剤に応用した。

連鎖移動剤に 3-mercaptopropionic acid, 重合開始剤に azobisisobutyronitrile を用いてラジカル重合により、末端にカルボキシル基を有する PNIPAAm, Poly (NIPAAm-co-DMAA) を作製した。得られたポリマーの相転移温度 LCST は、500nm での透過率変化測定により求めた。

これらのポリマーをリポソームの脂質膜に導入するために、PNIPAAm, Poly (NIPAAm-co-DMAA) をそれぞれスクニル化し、L-alpha-phosphatidyl ethanolamine, dioleoyl (DOPE) と結合させ、脂質誘導体を得た。脂質誘導体の構造は、NMR スペクトルにより評価した。

リポソームの作製

PNIPAAm 脂質誘導体, Poly (NIPAAm-co-DMAA) 脂質誘導体, DOPE, 1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium -propane (DOTAP), を chloroform に溶解し、リピッドフィルム法によりリポソームを作製した。リポソームを Mini-Extruder で 0.1 μm メンブレンフィルターを通過させ、サイジングし、ゲル濾過により不純物を分離後、目的とするナノリポソームを得た。ナノリポソームの粒子径は動的光散乱法 (DLS 法) により、ゼータ電位は電気泳動光散乱法 (ELS 法) により測定した。また、求められたゼータ電位により、FALT (固定水和層) も算出した。

さらに、細胞内への局在観察のため、5-carboxyfluorescein (CF) 内封リポソームも作製した。

(2) 細胞への取り込みによる局在観察

マウスマクロファージ様細胞 (RAW264.7 細胞) を用いて、CF 内封リポソームを添加し、LCST より低温側、高温側でそれぞれ一定時間培養した。培養後、蛍光顕微鏡観察を行い、細胞内局在についての知見を得た。また、FACS (fluorescence activated cell sorting) により細胞内に取り込まれた CF 内封リポソームの量を定量した。

4. 研究成果

表面に PNIPAAm 及びその共重合体を修飾したカチオン性リポソームを作製した。PNIPAAm は LCST を境に親媒性が著しく変化する。

(1) 温度応答性ナノリポソーム

温度応答性高分子の合成

リポソーム表面に PNIPAAm 及びその共重合体を導入するために、末端にカルボキシル基を有する PNIPAAm, Poly(NIPAAm-co-DMAPAAm)をラジカル重合により合成した。GPC により分子量を測定したところ、いずれも分子量約 5000 のポリマーを得ることができた。さらに、透過率測定によりポリマーの LCST を求めたところ、PNIPAAm は 32, Poly(NIPAAm-co-DMAPAAm)は 40 となった (Fig. 1)。PNIPAAm は LCST を境に親水性/疎水性と親媒性が大きく変化することが知られている。これらのポリマーは、水溶液に可溶した状態から LCST を境に急激に不溶した状態への変化も確認することができた。DMAPAAm はカチオン性モノマーであるため、PNIPAAm に共重合させることにより、LCST が高くなったものと考えられる。DMAPAAm を共重合させたことで、LCST が体温付近に上昇したことから、このポリマーを使用することで、生体に適用した際には体温以上の温度で性質を変化させることが可能なりポソームとなることが示唆される。

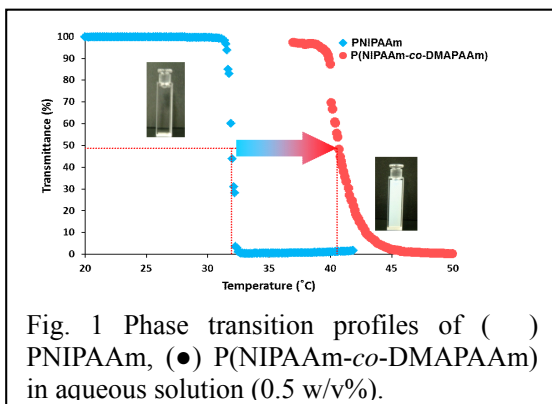


Fig. 1 Phase transition profiles of (○) PNIPAAm, (●) P(NIPAAm-co-DMAPAAm) in aqueous solution (0.5 w/v%).

ポリマーを合成後、リポソーム膜に温度応答性高分子を修飾するために、それぞれのポリマーに DOPE を結合させた。NMR のスペクトルから、ポリマーへの DOPE の結合を確認した。

温度応答性ナノリポソームの物性評価

リピッドフィルム法により、表面に温度応答性ポリマーを修飾したリポソームを作製した。DLS 法により粒子径を測定したところ、いずれも約 100nm の大きさのリポソームを作製することができた。これにより、生体内に投与した際、EPR 効果により疾患部位にターゲットできる可能性が示唆された。

CF 内封リポソームを用いて、温度を変化させた時の放出率について蛍光光度計により測定した。今回測定した温度応答性ナノリポソームの LCST は 40 であるため、Fig. 2 に示すように、LCST より低温側では CF の放出はほとんど見られなかった。一方、LCST

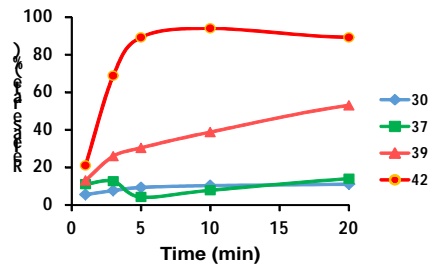


Fig. 2 Release rate of poly(NIPAAm-co-DMAPAAm) modified liposome.

付近の 39 では、緩やかな放出が見られ始めたが、LCST 以上の 42 では 5 分で 90% 以上の放出が観察されたことから、温度に応答した放出制御が確認できた。

リポソーム表面に水和層を形成すると血中においてリポソームがオプソニン化および補体の活性化を回避する可能性があることが報告されており、生体内分子との相互作用を抑制する物性として、表面の水和状態を評価することが重要であると考えられる。そこで、リポソーム表面の固定水層厚 (FALT) を測定し、温度による FALT の変化について検討した。リポソーム表面の FALT は、ゼータ電位の値から求めることが可能である。Fig. 3 に示すように、非修飾リポソームでは、低温・高温いずれの温度でも FALT が小さかった。一方、温度応答性ナノリポソームでは、低温では FALT が大きく、高温にすることによって FALT が小さくなり、温度により FALT の大きさを制御できることが確認された。低温では、PNIPAAm は水和状態であるため、PEG で修飾されたリポソームと同様に、リポソーム表面が水和して固定水層が形成

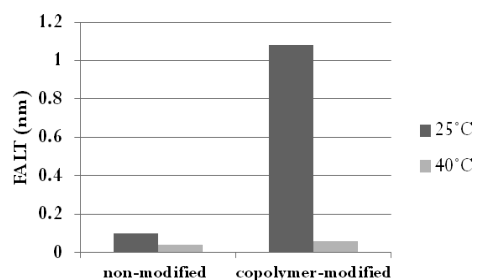


Fig.3 Effect of temperature on the FALT of polymer-modified and unmodified liposome.

されたものと考えられる。一方、LCST 以上では PNIPAAm の脱水和に伴い、リポソーム表面が疎水性となるため、FALT が小さくなったものと考えられる。FALT の結果より、細胞取り込み効率の知見につながると考えられる。

(2) 細胞取り込みによる局在観察

CF 内封リポソーム用いて、RAW264.7 細胞へ取り込ませ、蛍光顕微鏡により局在観察

を行った。PNIPAAmの温度による性質変化により、細胞膜透過性が制御可能であるかについて検討した。細胞への取り込みは、LCST以下の30とLCST以上の40で行った。30では細胞への取り込みがほとんど見られなかったが、40では細胞への取り込みを観察することができた(Fig. 4)。FALTの結果からも、低温では水和層が形成されたことにより細胞との親和性が低くなり、取り込みが抑制され、一方高温側では、FALTが小さくなり、リポソーム表面が疎水化したことで、細胞との親和性が高くなったものと考えられる。

また、FACSによる定量も行い、温度により、定量結果にも差が見られた。

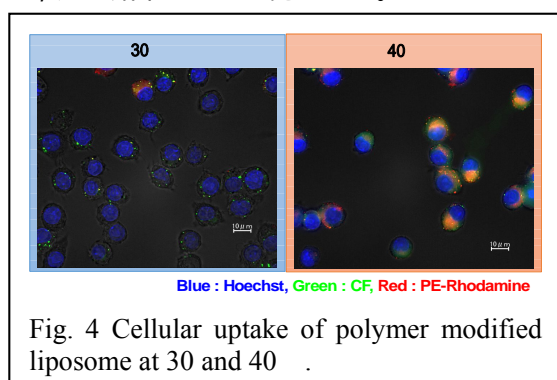


Fig. 4 Cellular uptake of polymer modified liposome at 30 and 40

(3) 遺伝子導入への応用

細胞毒性試験の結果では、温度応答性ナノリポソームは、PEG修飾リポソームと同様に毒性が低く、安定であることが明らかとなった(Fig.5)。

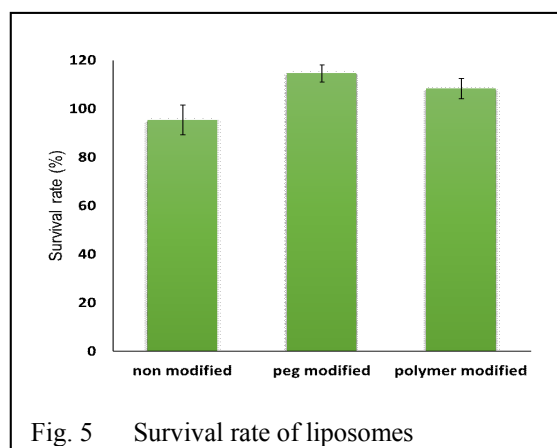


Fig. 5 Survival rate of liposomes

温度応答性ナノリポソームを遺伝子導入に応用したところ、カチオン性リポソームを使用する従来法と比較して、同等以上の導入効率で、毒性も低いことから、効果的な遺伝子導入が行えることが示唆された。この成果に基づき現在特許申請中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者, 研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

Y. Hiruta, T. Funatsu, M. Matsuura, J. Wang, E. Ayano, H. Kanazawa. pH/temperature-responsive fluorescence polymer probe with pH-controlled cellular uptake, Sensors and Actuators B, 査読有, 207, 2015, 724-731.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.snb.2014.10.060>

Y. Hiruta, M. Shimamura, M. Matsuura, Y. Maekawa, T. Funatsu, Y. Suzuki, E. Ayano, T. Okano, H. Kanazawa. Temperature-Responsive Fluorescence Polymer Probes with Accurate Thermally Controlled Cellular Uptakes, 査読有, ACS Macro Lett., 3, 2014, 281-285

DOI: 10.1021/mz5000569

[学会発表](計 36 件)

山田有紗, 王 堅, 蛭田勇樹, 岡野光夫, 金澤秀子. 温度応答性ポリマーを用いた細胞イメージングのための蛍光プローブの開発, 日本薬学会第135年会, 2015.03.26-28, 神戸学院大学(兵庫県・神戸市)

王 堅, 綾野絵理, 米谷芳枝, 岡野光夫, 金澤秀子. 効率的な細胞取り込みを目指した温度応答性リポソーム作製, 日本薬学会第135年会, 2015.03.26-28, 神戸学院大学(兵庫県・神戸市)

加藤ひかる, 王 堅, 綾野絵理, 米谷芳枝, 金澤秀子. 温度による薬物放出制御可能な機能性リポソームの開発, 日本薬学会第135年会, 2015.03.26-28, 神戸学院大学(兵庫県・神戸市)

Ayano E, Ishihara T, Kanazawa H, Okano T. Evaluation of Temperature-controllable Drug Release and Intracellular Uptake using Temperature-Responsive Nanoparticles, JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, 2014.10.8-9, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Kato H, Wang J, Ayano E, Maitani Y, Kanazawa H, Okano T. Characterization of Temperature-responsive Liposome, JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, 2014.10.8-9, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Wang J, Ayano E, Kanazawa H, Maitani Y, Okano T. An Efficient Cellular Uptake with Thermo-sensitive Liposome, JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, 2014.10.8-9, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

石川裕貴, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 蛍光イメージングへの適用を目指した環境応答型蛍光ポリマーの開発, 第58回日本薬学会関東支部大会, 2014.10.04, 昭和薬科大学(東京都・町田市)

嶋井 毅, 王 堅, 綾野絵理, 米谷芳枝, 金澤秀子. 機能性リポソームのターゲティング化および細胞取り込みの評価, 第58回日本薬学会関東支部大会, 2014.10.04, 昭和薬科大学(東京都・町田市)

馬場一樹, 王 堅, 藤本幸弘, 綾野絵理, 米谷芳枝, 金澤秀子. ペプチドのドラッグデリバリーを目指した経皮吸収リポソーム製剤の開発, 2014.10.04, 昭和薬科大学(東京都・町田市)

吉村 遥, 綾野絵理, 金澤秀子, 蛭田勇樹. 疾患部位可視化を目指した新規温度応答性ナノ粒子の開発, 2014.10.04, 昭和薬科大学(東京都・町田市)

蛭田勇樹, 舟津孝明, 王 堅, 石川裕貴, 岡野光夫, 金澤秀子. がん細胞の可視化を目指したpH応答性蛍光ポリマープローブの開発, 日本分析化学会第63年会, 2014.09.17-19, 広島大学(広島県・東広島市)

吉村 遥, 綾野絵理, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 疾患部位可視化を目指した新規温度応答性ナノ粒子の開発, 日本分析化学会第63年会, 2014.09.17-19, 広島大学(広島県・東広島市)

Hiruta Y, Funatsu T, Matsuura M, Okano T, Kanazawa H. pH-Responsive Fluorescence Polymer Probe for Tumor pH Targeting, RSC Tokyo International Conference 2014, 2014.9.4-5, Makuhari-Messe, Chiba, Japan

Yamada A, Wang J, Hiruta Y, Kanazawa H. Development of Fluorescence Probe for Cellular Imaging utilizing a Temperature Responsive Polymer, RSC Tokyo International Conference 2014, 2014.9.4-5, Makuhari-Messe, Chiba, Japan

金澤秀子. ソフトマター界面の特性を利用したバイオ分析とドラッグデリバリー, 第13回末踏科学サマー道場, 2014.08.29-31, 湘南国際村センター(神奈川県・三浦郡)

山田有紗, 王 堅, 蛭田勇樹, 金澤秀子, 岡野光夫. 温度応答性ポリマーを用いた細胞イメージングのための蛍光プローブの開発, 第27回バイオメディカル分析科学シンポジウム, 2014.08.20-21, 帝京大学(東京都・板橋区)

王 堅, 綾野絵理, 金澤秀子, 米谷芳枝, 岡野光夫. 温度制御することによる機能性リポソームの表面性質変化及び細胞取り込みの評価, 第30回日本DDS学会学術集会, 2014.07.30-31, 慶應義塾大学(東京都・港区)

蛭田勇樹, 舟津孝明, 松浦みなみ, 王 堅, 石川裕貴, 岡野光夫, 金澤秀子. 固形がん選択的ターゲティングを目指したpH/温度応答性ポリマーの創製とpH応答性細胞取り込み

の評価, 第30回日本DDS学会学術集会, 2014.07.30-31, 慶應義塾大学(東京都・港区)

加藤ひかる, 王 堅, 綾野絵理, 米谷芳枝, 金澤秀子. 温度応答性ポリマー修飾リポソームの物性評価, 第30回日本DDS学会学術集会, 2014.07.30-31, 慶應義塾大学(東京都・港区)

Wang J, Ayano E, Kanazawa H, Maitani Y, Okano T. Characterization of Functional Liposome with Tunable Surface Property and Cellular Uptake by Temperature Control, 41th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, 2014.7.13-16, Hilton Chicago, Chicago, U.S.A.

② Hiruta Y, Funatsu T, Maekawa Y, Matsuura M, Okano T, Kanazawa H. pH-Responsive Fluorescence Polymer Probe for Tumor pH Targeting, 41th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, 2014.7.13-16, Hilton Chicago, Chicago, U.S.A.

② 蛭田勇樹, 舟津孝明, 松浦みなみ, 前川祐太郎, 岡野光夫, 金澤秀子. がんイメージングを目指したpH・温度応答性蛍光ポリマープローブの開発, 日本薬学会第134年会, 2014.03.28-30, 熊本大学(熊本県・熊本市)

③ 王 堅, 綾野絵理, 金澤秀子, 米谷芳枝, 岡野光夫. 機能性リポソームの温度制御による表面機能変化および細胞取り込み制御の評価, 日本薬学会第134年会, 2014.03.28-30, 熊本大学(熊本県・熊本市)

④ 松浦みなみ, 蛭田勇樹, 舟津孝明, 前川祐太郎, 金澤秀子, 岡野光夫. 細胞可視化を目指した環境応答型蛍光プローブ, 日本薬学会第134年会, 2014.03.28-30, 熊本大学(熊本県・熊本市)

⑤ 前川祐太郎, 松浦みなみ, 舟津孝明, 鈴木優一, 蛭田勇樹, 金澤秀子. アミノ酸誘導体を用いた細胞膜親和性環境応答性蛍光高分子の開発, 第57回日本薬学会関東支部大会, 2013.10.26, 帝京大学(東京都・板橋区)

⑥ 鈴木優一, 舟津孝明, 松浦みなみ, 前川祐太郎, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 環境応答型高分子の特性を用いた生体可視化蛍光プローブの設計, 第57回日本薬学会関東支部大会, 2013.10.26, 帝京大学(東京都・板橋区)

⑦ 舟津孝明, 前川祐太郎, 蛭田勇樹, 金澤秀子. がん細胞イメージングを目指したpH・温度応答性ポリマーの開発, 第57回日本薬学会関東支部大会, 2013.10.26, 帝京大学(東京都・板橋区)

⑧ 内海光貴, 綾野絵理, 金澤秀子, 岡野光夫. 温度による皮膚透過制御を目指した機能性高分子修飾リポソームの開発, 第57回日本薬学会関東支部大会, 2013.10.26, 帝京大学(東京都・板橋区)

⑨ 蛭田勇樹, 松浦みなみ, 前川祐太郎, 鈴木

優一, 舟津孝明, 岡野光夫, 金澤秀子. 病態細胞の可視化を目指した温度応答性蛍光ポリマープローブの開発, 日本分析化学会第62年会, 2013.09.10-12, 近畿大学(大阪府・東大阪市)

③⑩ 内海光貴, 綾野絵理, 金澤秀子, 岡野光夫. 温度応答性高分子修飾ナノリポソームの表面物性と皮膚透過への影響, 日本分析化学会第62年会, 2013.09.10-12, 近畿大学(大阪府・東大阪市)

③⑪ 鈴木優一, 舟津孝明, 松浦みなみ, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 生体可視化蛍光プローブへの適用を目指した環境応答型高分子の特性評価, 日本分析化学会第62年会, 2013.09.10-12, 近畿大学(大阪府・東大阪市)

③⑫ Hiruta Y, Matsuura M, Funatsu T, Suzuki Y, Maekawa Y, Okano T, Kanazawa H. Temperature-Dependent Cellular Uptake of Thermo-Responsive Fluorescence Polymer Probe, ASIANALYSIS XII, 2013.08.22-24, Kyushu University, Fukuoka-city, Japan

③⑬ Kanazawa H, Matsukami Y, Kimura Y, Horiuchi H, Ayano E, Okano T. Characterization of Temperature-Responsive Liposome with Tunable Surface Property, 40th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, 2013.07.21-24, Hawaii Convention Center, Honolulu, Hawaii, U.S.A.

③⑭ Matsuura M, Funatsu T, Maekawa Y, Hiruta Y, Okano T, Kanazawa H. Dual Temperature- and pH-Responsive Fluorescence Molecular Probe for Cellular Imaging utilizing a Functional Polymer, 40th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, 2013.07.21-24, Hawaii Convention Center, Honolulu, Hawaii, U.S.A.

③⑮ Matsukami Y, Ayano E, Suzuki Y, Nojima A, Ishihara T, Kanazawa H, Okano T. Temperature-responsive nanoparticles for temperature-controllable drug release and intracellular uptake, 40th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, 2013.07.21-24, Hawaii Convention Center, Honolulu, Hawaii, U.S.A.

③⑯ 金澤秀子, 綾野絵理, 堀内秀真, 岡野光夫. 温度応答性高分子修飾リポソームの表面物性と細胞取り込みへの影響, 第29回日本DDS学会学術集会, 2013.07.04-05, 京都テルサ(京都府・京都市)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: 核酸送達用キャリア、核酸送達用キット、及び核酸送達方法
発明者: 金澤秀子, 王堅
権利者: 慶應義塾大学

種類: 特許
番号: 特願 2015-117429
出願年月日: 2015年 6月 10日
国内外の別: 国内

取得状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等
新聞掲載: 日経産業新聞(2015年 7月 29日付)

核酸医薬効率よく患部に

移動中損壊防ぐ

慶大、高分子で覆い送達

慶應義塾大学の金澤秀子教授らは、細胞の遺伝子に直接働きかけることで病気を治療する核酸医薬を、効率よく患部に届ける薬物送達システム(DDS)を開発し、脂質でできたナノリポソームで覆ったことで、患部に到達した後に温度を上げると、高分子が壊れて中の核酸医薬を放出する。細胞を使った基礎実験で、核酸医薬ががん細胞に効率よく取り込まれることを確認した。

核酸医薬は、DNAや mRNA を含む。送達しようとする核酸医薬は、RNA 全体を核酸医薬として出す必要はない。金澤教授は、リン脂質の分子を元に核酸医薬を包みこむことで、細胞の表面に届ける。がんをターゲットとする核酸医薬は、高い集積率を得たい。がんは定規に測れない。一方、注射して回った人間の体は、核酸医薬を移動させる前に、細胞に取り込まれる。がん細胞に到達した核酸医薬は、がん細胞に効率的に届けるため、血液中に移動中損壊を防ぐ必要がある。

核酸医薬は、DNAや mRNA を含む。送達しようとする核酸医薬は、RNA 全体を核酸医薬として出す必要はない。金澤教授は、リン脂質の分子を元に核酸医薬を包みこむことで、細胞の表面に届ける。がんをターゲットとする核酸医薬は、高い集積率を得たい。がんは定規に測れない。一方、注射して回った人間の体は、核酸医薬を移動させる前に、細胞に取り込まれる。がん細胞に到達した核酸医薬は、がん細胞に効率的に届けるため、血液中に移動中損壊を防ぐ必要がある。

6. 研究組織
(1)研究代表者
金澤 秀子 (KANAZAWA, Hideko)
慶應義塾大学・薬学部・教授
研究者番号: 10240996