



北海道大学
HOKKAIDO UNIVERSITY

公開シンポジウム

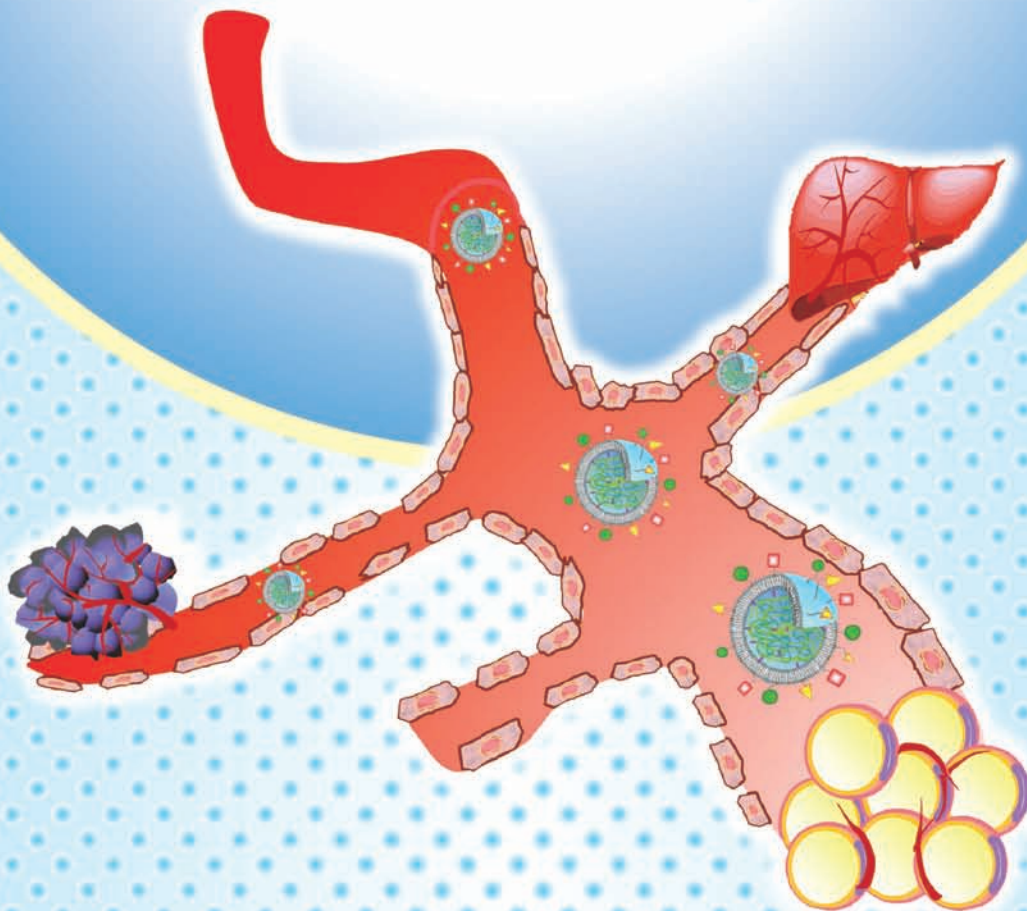
血管を標的とする革新的医薬分子 送達法の基盤技術の確立

会場

北海道大学
学術交流会館講堂
(2F)

日時

2012年
1月12日(木)
13:30 ~ 17:30



- 主 催：運営費交付金特別経費プロジェクト
『血管を法的とする革新的医薬分子送達法の基盤技術の確立』
- 共 催：日本薬学会北海道支部、日本生化学北海道支部、日本分子生物学会北海道支部

ご挨拶

21世紀に入り、医薬品開発・創薬の世界では歴史的な変化が起きています。20世紀後半に劇的な進歩を遂げた生命科学に関する研究成果に基づいて、セレンディピティーに依存した創薬から、より合理的に薬を設計することができる時代へ突入する、いわゆる「ゲノム創薬」の時代が到来しました。また、経済的な観点からみても、医薬品市場は年間約80兆円という巨大なマーケットであり、この領域での成功は日本の国益を支える基幹産業となることが期待されています。しかしながら、製薬会社が直面したのは「2010年問題」であり、パラダイムシフトのキーコンセプトとして期待された「ゲノム創薬」はこれまでのところ不発に終わっています。予想に反して、抗体医薬が新しい治療領域で大きく成長し、バイオ医薬を牽引するようになってきました。低分子医薬は依然として医薬品の主役を担っていますが、高分子医薬が新しいヒーローとして脚光を浴び、薬物送達システムのコンセプトと革新的技術の重要性が認識されることになりました。

このような状況の中、「血管を標的とする革新的医薬分子送達法の基盤技術の確立」は平成21年4月に北大初の部局横断型連携プロジェクトとして産声を上げ、歯学は血管生物学教室が、薬学は未来創剤学研究室がそれぞれの中核となり、血管を標的とする革新的医薬分子送達法の開発が始まりました。当初は歯学、薬学それぞれが独立したプロジェクト研究として提案していましたが、北大役員の強いリーダーシップのもとに連携プロジェクト構想が生まれ、軌道修正を経て、北大初の部局横断型連携プロジェクトとしてスタートしました。連携プロジェクトは、一般的には、構想案を掲げることは比較的容易と考えられていますが、実際に育て果実を得ることは至難の業といわれています。本連携プロジェクトは、『お見合い』のような形で始まりましたが、すぐに連携が必然であったかのように研究が進行し、現在に至っております。

本公開シンポジウムは、各研究者がこれまでの研究成果を発表し、外部から識者を招いて客観的な評価を受ける絶好の機会と捉え、総員一丸となり準備を進めて参りました。5年間の折り返し地点となる今年度、本公開シンポジウムを開催できることは、一重に北海道大学総長はじめ役員の方のご指導、歯学・薬学それぞれの部局のご理解とご支援の賜であることを感謝して、開催の辞とさせていただきます。

北海道大学大学院薬学研究院 原島秀吉
北海道大学大学院歯学研究科 樋田京子

プログラム

挨拶

- 13:30～ 開会の辞 鈴木 邦明 歯学研究科長
- 総長挨拶 佐伯 浩 北海道大学総長
- 来賓挨拶 文部科学省国立大学法人支援課
- 理事挨拶 上田 一郎 理事・副学長 (研究戦略室長)

成果発表

- 13:45～ 座長 大賀 則孝 (歯学研究科 血管生物学)
- 1 樋田 京子 (歯学研究科 血管生物学)
腫瘍血管内皮細胞の特異性の解明
 - 2 畠山 浩人 (薬学研究院 未来創剤学)
腫瘍血管内皮を標的とする DDS の開発
- 座長 山田 勇磨 (薬学研究院 薬剤分設計学)
- 3 林 泰弘 (薬学研究院 未来創剤学)
肝臓を標的とした DDS による 2 型糖尿病治療法開発
 - 4 梶本 和昭 (薬学研究院 未来創剤学)
脂肪血管を標的とした肥満治療戦略
- 座長 秋田 英万 (薬学研究院 薬剤分設計学)
- 5 兵藤 守 (薬学研究院 未来創剤学)
血管標的とする新規リガンドの探索
 - 6 原島 秀吉 (薬学研究院 未来創剤学・薬学分子設計学)
本プロジェクトの overview と展望

15:50～16:10

～休憩～

招待講演

16:10～

座長 樋田 京子 (歯学研究科・血管生物学)

- 1 佐藤 靖史 教授 (東北大学加齢医学研究所 腫瘍循環研究分野)
がんを血管から治療する

座長 原島 秀吉 (薬学研究院 未来創剤学・薬剤分子設計学)

- 2 杉山 雄一 教授 (東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学)
マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発

17:10～

閉会の辞 薬学研究院 原島 秀吉

懇親会

18:00～

札幌アспенホテル 2階アスペン

〒060-0808 札幌市北区北8条西4丁目5番地

電話 011-700-2111



特別講演

招待講演 がんを血管から治療する

東北大学加齢医学研究所、腫瘍循環研究分野

教授 佐藤靖史先生

Yasufumi Sato, M.D, Ph.D

Department of Vascular Biology Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University



血管新生とは新しい血管ネットワークが形成される現象であり、血管系が持っている基本的機能の一つである。血管新生は厳密に制御されている現象で、生理的血管新生は胎児・胎盤形成や月経周期に一致した子宮内膜形成など限られた部位でしか生じないが、さまざまな病態でも観察され、それらの進展と関連している。特に癌において、腫瘍血管新生が癌の増殖・転移と深く関わっていることから、その効果的な制御法の確立が求められている。

血管新生は促進因子と抑制因子の局所バランスによって制御されている。促進因子については VEGF を初めとして多くの増殖因子・サイトカインが同定され、それぞれの機能解析が進んでいるが、抑制系については未だ不明な点が多い。我々は、血管内皮細胞が産生し、自らに作用して血管新生を抑制するネガティブフィードバック調節因子 vasohibin-1 (VASH1) と、そのホモログ vasohibin-2 (VASH2) を単離・同定し、それらについて独自の研究を展開している。これまでの研究から、VASH1 は主に血管新生部位の血管内皮細胞に発現して、血管新生の終息と新生血管の安定化に機能するのに対し、VASH2 は、新生血管の周辺の間質に浸潤する単核球などに発現して、VASH1 とは拮抗的に血管新生を促進することを明らかにしている。

講演では、これら vasohibin ファミリー分子の腫瘍における役割に関する研究成果と、それらを応用することで腫瘍血管新生を制御しようとする橋渡し研究を紹介したい。

略歴

昭和 53 年 3 月：神戸大学医学部卒業し、内科医として臨床に従事

昭和 62 年 3 月：医学博士（九州大学医学部）

昭和 62 年 4 月：New York University Medical Center, Department of Cell Biology,
Postdoctoral fellow

平成元年 10 月：大分医科大学第一内科、助手

平成 6 年 12 月より東北大学加齢医学研究所腫瘍循環研究分野教授、現在に至る

平成 18 年 4 月より東北大学加齢医学研究所医用細胞資源センター長を兼任

日本血管生物医学会理事長、日本動脈硬化学会理事、日本癌学会評議員、

血管医学研究推進機構副理事長など

参考文献

1. Suzuki Y, Kobayashi M, Miyashita H, Ohta H, Sonoda H, Sato Y. Isolation of a small vasohibin-binding protein (SVBP) and its role in vasohibin secretion. *J. Cell Sci.* 123: 3094-4101, 2010.
2. Heishi T, Hosaka T, Suzuki Y, Miyashita H, Oike Y, Takahashi T, Nakamura T, Arioka S, Mitsuda Y, Takakura T, Hojo K, Matsumoto M, Yamauchi C, Ohta H, Sonoda H, Sato Y. Endogenous angiogenesis inhibitor vasohibin1 exhibits a broad-spectrum anti-lymphangiogenic activity and suppresses lymph node metastasis. *Am. J. Pathol.* 176: 1950-1958, 2010.
3. Hosaka T, Kimura H, Heishi T, Suzuki Y, Miyashita H, Ohta H, Sonoda H, Moriya T, Suzuki S, Kondo T, Sato Y. Vasohibin-1 expressed in endothelium of tumor vessels regulates angiogenesis. *Am. J. Pathol.* 175:430-439, 2009.
4. Kimura H, Miyashita H, Suzuki Y, Kobayashi M, Watanabe K, Sonoda H, Ohta H, Fujiwara T, Shimosegawa T, Sato Y. Distinctive localization and opposed roles of vasohibin-1 and vasohibin-2 in the regulation of angiogenesis. *Blood* 113:4810-4818, 2009.
5. Shibuya T, Watanabe K, Yamashita H, Shimizu K, Miyashita H, Abe M, Moriya T, Ohta H, Sonoda H, Shimosegawa T, Tabayashi K, Sato Y. Isolation and characterization of vasohibin-2 as a homologue of VEGF-inducible endothelium-derived angiogenesis inhibitor vasohibin. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26: 1051-1057, 2006.
6. Watanabe K, Hasegawa Y, Yamashita H, Shimizu K, Ding Y, Abe M, Ohta H, Imakawa K, Hojo K, Maki H, Sonoda H, Sato Y. Vasohibin as an endothelium-derived negative feedback regulator of angiogenesis. *J. Clin. Invest.* 114: 898-907, 2004

招待講演

マイクロドース臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発

東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室

教授 杉山雄一

Yuichi Sugiyama, PhD

Laboratory of Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of
Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo



21 世紀に入り、新たに承認される医薬品の数は日米欧ともに年々減少している。その最大の原因は、臨床試験の成功確率の低さにある。現在、臨床試験の段階まで到達した候補化合物のうち、最終的に医薬品として承認される確率はわずか 8% という、極めて深刻な状況にある。この状況を打開するため、マイクロドース (MD) 臨床試験の考えが提案され、我が国においても、MD 臨床試験に関するガイダンスが 2008 年厚労省より出された。2008 年 10 月、NEDO プロジェクトの一つとして、「マイクロドース臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発：薬物動態・薬効の定量的予測技術を基盤として」が開始された。これまでは、既存の医薬品を用いて、本手法により臨床投与量での薬物動態を予測できることを示してきた。このプロジェクトでは、医薬品の体内動態予測に関する速度論的な解析手法と、PET を用いた分子イメージング技術を含む種々の測定法によるマイクロドース (MD) 臨床試験を融合させることによって、MD 臨床試験の有効性、応用性を飛躍的に向上させ、成功確率の高い医薬品開発を可能にするという、創薬を支援するための技術の開発を行うことを目的とした研究である。一方で、PET イメージングについては、2005 年より文科省の「分子イメージング研究プログラム」(第 I 期) が始まり、2010 年より第 II 期に入った。省庁間の連携も進みつつあり、産学官連携と相まって、社会還元が大きく進もうとしている。

NEDO プロジェクトでは、実施、合計、27 個の臨床試験を行った。本年度は、新規の医薬品候補物質を用いて非標識体、および PET 試験により MD 試験の重要性を示すことに取り組んでいる。本発表では、MD 試験より高い投与量をヒトに与え、proof of concept (POC) を得るため、そして最終的な至適投与量を決めるために実施される早期探索臨床試験 (eIND) についても言及したい。

略歴

- 1971年 東京大学薬学部 卒業
1974年 同 博士課程在学中、製剤学の助手
1979-1981年 米国 UCLA 医学部 (肝臓生理学) に留学
1989-1991年 東京大学薬学部 製剤学 助教授
1991-現在 同 教授 (現 分子薬物動態学 (教室名改名))
2008-2009年 同 研究科長/学部長
2000-2004年 世界薬学会科学部門 (FIP-BPS) 委員長
2006-2007年 世界薬物動態学会 (ISSX) 会長、日本薬物動態学会 (JSSX) 会長
2008-2011年 NEDO 技術開発機構 「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発/マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発」 プロジェクトリーダー
2010- 現在 文部科学省「分子イメージング研究戦略推進プログラム」プログラムディレクター (PD)

主な受賞

- 1995年 日本薬剤学会学会賞
2001年 日本薬物動態学会 学会賞
2003年 Distinguished Pharmaceutical Scientist Award (米国薬学会 AAPS)
2004年 日本薬学会賞
2009年 FIP (世界薬学会) ヘストマドセンメダル
2009年 上原賞
2010年 紫綬褒章

ISI Essential Science Indicators (ESI), Thomson Scientific (USA), の統計により、過去10年間で、“Pharmacology & Toxicology” 領域の引用数で、世界1位にランクされる。

参考文献

1. 杉山雄一、山下伸二、栗原千絵子 編著 遺伝子医学 MOOK 別冊「創薬技術の革新：マイクロドーズから PET 分子イメージングへの新展開」メディカルドゥ (2010)
2. 杉山雄一、創薬、医薬品開発の過程 in 創薬科学の魅力—東京大学大学院薬学系研究科からの発信— (杉山雄一、柴崎正勝、長野哲雄、松木則夫 (eds) p3-14, 廣川書店 (2010)
3. 杉山雄一 迅速化する医薬品開発—ヒト薬物動態の予測法およびマイクロドージングの手法に基づく革新的創薬技術— 医薬ジャーナル Vol 46 229-237 (2010)
4. Sugiyama Y. and Yamashita S. Impact of microdosing clinical study -- why necessary and how useful? *Adv Drug Deliv Rev* **63**:494-502 (2011)
5. Maeda K, Ikeda Y, Fujita T, Yoshida K, Azuma Y, Haruyama Y, Yamane N, Kumagai Y, Sugiyama Y. Identification of the Rate-Determining Process in the Hepatic Clearance of Atorvastatin in a Clinical Cassette Microdosing Study. *Clin Pharmacol Ther* **90**:575-81 (2011)
6. Yamane N, Tozuka Z, Kusama M, Maeda K, Ikeda T, Sugiyama Y. Clinical relevance of liquid chromatography tandem mass spectrometry as an analytical method in microdose clinical studies. *Pharm Res* **28**:1963-72 (2011)

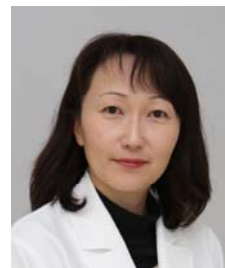
成果発表

腫瘍血管内皮細胞の特異性の解明

北海道大学大学院歯学研究科 血管生物学教室

特任准教授 樋田 京子

Kyoko Hida DSc, PhD
Vascular Biology, Hokkaido University Graduate school of Dental
Medicine



現在、がんは国民の死因1位であり、年間死亡者数は30万人を超え、毎年60万人が新たにがんと診断されている。近年開発された分子標的薬の多くはがん細胞を標的とし大きな成果を上げている。しかし、各々の薬剤に適応となる患者が少ないこと、がん細胞による耐性獲得などの問題もある。一方、がん組織に酸素や栄養を供給し、がんの血行性転移にも重要な役割を担う血管を標的として最近開発認可された血管新生阻害剤は全てのがんに共通する血管を標的としているため、多くの悪性腫瘍で既存の抗がん剤と併用した際の上乗せ効果が認められている。しかし、既存の血管新生阻害剤は正常血管にとって必須のシグナルを標的とするためそれらに対する傷害などによる副作用の問題もある。一方、近年腫瘍血管は正常のそれとは異なることが知られてきた。われわれはこれまでマウスの系においてがん組織中わずか1-2%しか採取できない腫瘍血管内皮細胞の分離培養に成功しており、世界に先駆けてそれらが正常血管内皮細胞と様々な点で異なることを明らかにしてきた。また、これまで同定した腫瘍血管内皮細胞に発現亢進している特異マーカー(特許出願10件)を同定し、多くのがんに共通する血管を標的とした新たながん治療薬の開発、さらにはがんの早期診断への応用を目指し、北海道大学病院との共同研究により、これらマーカーのヒトにおける発現を確認している。さらに現在、転移能の高いがんの腫瘍血管内皮の特異性をみだし、これらのがんの転移の予防につなげたいと研究を進めている。現在、腫瘍血管のみを攻撃する次世代の血管新生阻害療法の開発を目指し、薬学研究院原島教授のグループと共同で、創薬を目指した研究を行っている。また腫瘍血管内皮マーカーの発現機構の解明も行っており、がんの病期、さらには治療の経過に応じた腫瘍血管ダイナミクスの把握、さらには個別化医療の実現につなげたいと考えている。

略歴

(学歴)

1992年 北海道大学歯学部卒業
1998年 北海道大学歯学部大学院短縮修了 歯学博士取得

(職歴)

1992年 北海道大学歯学部附属病院歯科医師（口腔外科）
1994年 札幌 JR 鉄道病院医師（歯科口腔外科）
1998年 日本学術振興会研究員（PD）
2001年 ハーバード大学小児病院 Vascular Research Program 研究員
2004年 同 助手
2005年 北海道大学院大学歯学研究科・口腔病理病態学教室 助手
2007年 同 助教
2009年 北海道大学大学院歯学研究科・血管生物学教室 特任准教授

受賞歴： 平成22年度 日本病理学会学術研究賞
平成18年度 日本口腔外科学会総会 メダルティス賞

奨学金： 2002-2004年 日本学術振興会海外特別研究員
1998-1999年 日本学術振興会研究員（PD）

資格・免許： 歯科医師， 口腔外科専門医

参考文献

*corresponding author

1. Ohga N., Ishikawa S., Maishi N., Akiyama K., Hida Y., Kawamoto T., Sadamoto Y., Osawa T., Yamamoto K., Kondoh M., Ohmura H., Shinohara N., Nonomura K., Shindoh M., **Hida K***. : Heterogeneity of Tumor Endothelial Cells: Comparison between Tumor Endothelial Cells Isolated from Highly Metastatic and Low Metastatic Tumors, *Am J Pathol*, in press, 2011 (IF=5.224)
2. Akiyama K., Ohga N., Hida Y., Kawamoto T., Sadamoto Y., Ishikawa S., Maishi N., Akino T., Kondoh M., Matsuda A., Inoue N., Shindoh M. and **Hida K***.: Tumor endothelial cells acquire drug resistance by MDR1 upregulation via VEGF signaling in tumor microenvironment, *Am J Pathol*, in press, 2011 (IF=5.224)
3. Muraki C., Ohga N., Hida Y., Nishihara H., Kato Y., Tsuchiya K., Matsuda K., Totsuka Y., Shindoh M. and **Hida K***.: Cyclooxygenase-2 inhibition causes antiangiogenic effects on tumor endothelial and vascular progenitor cells, *Int J Cancer*, 130, 59-72, 2011 (IF=4.722)
4. Akino T., **Hida K***, Hida Y., Tsuchiya K., Freedman D., Muraki C., Ohga N., Matsuda K., Harabayashi T., Shinohara N., Nonomura K., Klagsbrun M. and Shindoh M.: Cytogenetic Abnormalities of Tumor-Associated Endothelial Cells in Human Malignant Tumor. *Am J Pathol*, 175(6), 2657-2667, 2009 (IF=5.673)
5. **Hida K.** and Klagsbrun M*.: A new perspective on tumor endothelial cells; Unexpected Chromosome and centrosome abnormalities. *Cancer Res*, 65 (7), 1-4, 2005 (IF=7.543)
6. **Hida K.**, Hida Y., Amin D., Flint A., Panigrahy D., Morton C. and Klagsbrun M*.: Tumor-associated endothelial cells with cytogenetic abnormalities. *Cancer Res*, 64(22), 8249-8255, 2004 (IF=7.543)

腫瘍血管内皮を標的とする DDS の開発

北海道大学大学院薬学研究院 未来創剤学研究室

特任助教 畠山 浩人

Hiroto Hatakeyama, PhD

Lab. of Innovative nanomedicine, Graduate school of Pharmaceutical Science, Hokkaido University



がん研究の発展と技術の進歩によりがんは以前よりも治る病気と言われているが、一方でがんは死因の1位にあげられ、がん患者数は増加の一途であり、薬剤耐性や転移はがん治療を困難とする大きな原因である。これらの問題を克服すべく、我々は腫瘍血管を標的とした DDS として多機能性エンベロープ型ナノ構造体 (Multifunctional Envelope-type Nano Device: MEND) の開発を行っている。

腫瘍血管では正常血管には見られないタンパク質が発現している。これらに結合する選択的リガンド分子を MEND に結合し腫瘍血管への送達を試みたが、腫瘍血管内皮へ送達は不十分であった。そこで選択的リガンドとともに、圧倒的な細胞への取り込みが期待される細胞膜透過性ペプチド (CPP) をリガンドとして組み込んだ Dual-ligand MEND を構築した (文献 4,5,8)。さらに通常がんへの DDS では血管からがん組織への漏出を目的に 100nm 程度の粒子が用いられるが、腫瘍血管内皮を標的とするため従来よりも大きい 300nm の粒子を選択した。その結果、腫瘍血管内皮へ薬物を送達される Dual-ligand MEND の開発に成功した (PCT/JP2011/053963)。

そこで薬剤耐性を示す腎細胞癌をモデルにがん治療効果を検討した。すでに臨床応用されているドキソルビシン封入りポソーム製剤ドキシルではまったくがん細胞が殺せず抗腫瘍効果がみられなかったのに対して、Dual-ligand MEND では腫瘍血管内皮細胞を殺すことで有意にがん増殖を抑制することに成功した。また pH 応答性新規カチオン性脂質を開発し、これを Dual-ligand MEND へ応用することで、次世代の核酸医薬として期待されている siRNA の腫瘍血管内皮への送達と標的遺伝子のノックダウンにも成功した。

今後、薬剤耐性の克服、転移がん治療を可能とする腫瘍血管内皮を標的とした日本発の DDS 開発を通じて、がん治療の発展に貢献していきたい。

略歴

(学歴)

2003年 北海道大学薬学部卒業
2005年 北海道大学大学院薬学研究科修士課程修了
2008年 北海道大学大学院薬学研究科博士課程修了 博士(薬学)取得

(職歴)

2005年 学術振興会特別研究員(DC1) (~2008年3月まで)
2008年 北海道大学大学院薬学研究院 助教
2009年 北海道大学大学院薬学研究院 特任助教

受賞歴:

平成20年7月 第11回リポソーム国際会議・The Young Investigator Award
平成23年1月 Top reviewer in Pharmaceutical Sciences 2010 (Elsevier)

資格・免許: 薬剤師免許

参考文献

1. Sakurai Y, Hatakeyama H, Sato Y, Akita H, Takayama K, *et al.* Endosomal Escape and the Knockdown Efficiency of Liposomal-siRNA by the Fusogenic Peptide shGALA. *Biomaterials*, 32: 5733-5742 (2011) (IF=7.882)
2. Hatakeyama H, Akita H, Ito E, Hayashi Y, Oishi M, *et al.* Systemic delivery of siRNA to tumors using a lipid nanoparticle containing a tumor-specific cleavable PEG-lipid. *Biomaterials*, 32: 4306-4316 (2011) (IF=7.882)
3. Abe N, Abe H, Nagai C, Harada M, Hatakeyama H, *et al.* Synthesis, structure, and biological activity of dumbbell-shaped nanocircular RNAs for RNA interference. *Bioconjug. Chem.*, 19: 2082-2092 (2011) (IF=5.002)
4. Kibria G, Hatakeyama H, Ohga N, Hida K, Harashima H. Dual-ligand modification of PEGylated liposomes shows better cell selectivity and efficient gene delivery. *J. Control. Release*, 153: 141-148 (2011) (IF=7.164)
5. Kibria G, Hatakeyama H, Harashima H. A new peptide motif present in the protective antigen of anthrax toxin exerts its efficiency on the cellular uptake of liposomes and applications for a dual-ligand system. *Int. J. Pharm.*, 412: 106-114 (2011) (IF=3.607)
6. Hatakeyama H, Ito E, Yamamoto M, Akita H, Hayashi Y, *et al.* A DNA microarray-based analysis of the host response to a non-viral gene carrier: a strategy for improving the immune response. *Mol. Ther.*, 19(8): 1487-1498 (2011) (IF=7.149)
7. Hatakeyama H, Akita H, Harashima H. A multifunctional envelope type nano device (MEND) for drug and gene delivery to tumors based on the EPR effect: a strategy for overcoming the PEG dilemma. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 63: 152-160 (2011) (IF=13.577)
8. Takara K, Hatakeyama H, Ohga N, Hida K, Harashima H. Design of a dual-ligand system using a specific ligand and cell penetrating peptide, resulting in a synergistic effect on selectivity and cellular uptake. *Int. J. Pharm.*, 396(1-2): 143-148 (2010) (IF=3.607)
9. Hatakeyama H, Ito E, Akita H, Oishi M, Nagasaki Y, *et al.* A pH-sensitive fusogenic peptide facilitates endosomal escape and greatly enhances the gene silencing of siRNA-containing nanoparticles in vitro and in vivo. *J. Control. Release*, 139(2): 127-132 (2009) (IF=7.164)

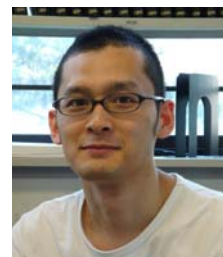
肝臓を標的とした DDS による 2 型糖尿病治療法開発

北海道大学大学院薬学研究院 未来創剤学研究室

特任助教 林 泰弘

Yasuhiro Hayashi

Laboratory of Innovative Nanomedicine, Graduate School of
Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University



肝臓は体内で最大の臓器であり、代謝、排泄、解毒、生体内の恒常性の維持において必須の機能を担っている。肝臓の代謝異常疾患の代表例である 2 型糖尿病に関しては、遺伝的要因と環境要因が複雑に絡み合っているため、その原因因子に関してはまだよくわかっていないのが現状である。我々はこれまでに DNA マイクロアレイを用いて全遺伝子発現情報（約 4.1 万個）の中から、糖尿病の病態進行に関わる標的遺伝子の探索を試みており、糖尿病発症前の段階で既に数百個程の肝臓遺伝子の変動していることを明らかにしている¹⁾。そこで、これら機能未知の発症関連遺伝子を *in vivo* で機能解析するため、肝類洞血管内皮細胞を透過して肝実質細胞に核酸を送達可能な *in vivo* デリバリーシステムの開発に取り組んだ。

まず初めに、細胞膜透過性ペプチドの一つであるオクタアルギニン(R8)ペプチドを用いたキャリア開発を行った。R8 修飾 liposome は肝臓への集積量が高いという性質を利用して、pDNA²⁾や siRNA³⁾といった核酸を効率的に送達させることに成功した。次にエンドソーム内の pH 環境の違いを利用したキャリア開発を行うことにより、より低投与量で内在性遺伝子の発現量を減少させることに成功した。

そこで構築されたデリバリーシステムを用いた新規関連遺伝子の *in vivo* 機能解析を実施した。新規関連遺伝子に対する siRNA を内封した MEND を糖尿病モデルマウスに尾静脈内投与することにより、有意な血糖値の低下を初めとして、耐糖能の改善、インスリン抵抗性の改善、耐ピルビン酸能の改善が確認された。更に、肝臓では油滴量の顕著な減少が確認された。従って、この新規遺伝子は新たな 2 型糖尿病治療ターゲットになる可能性が非常に高いと期待される。

更に現在、血管内皮細胞を透過せず肝臓非実質細胞、血管内皮細胞に標的化可能なデリバリーシステムの開発を行っており^{4,5)}、今後こちらのデリバリーシステムを用いて肝血管内皮を標的とした新しい肝炎、肝硬変の治療法の構築を行っていききたい。

略歴

(学歴)

2006年	3月	北海道大学薬学部卒業	
2008年	3月	北海道大学大学院生命科学院	修士課程修了
2008年	4月	北海道大学大学院生命科学院	博士課程入学
2009年	3月	北海道大学大学院生命科学院	博士課程退学

(職歴)

2009年	4月	北海道大学大学院薬学研究院	未来創剤学研究室	特任助手
2009年	6月	北海道大学大学院薬学研究院	未来創剤学研究室	特任助教

受賞歴： 平成19年度 日本薬剤学会永井財団大学院生スカラシップ受賞

奨学金： 2008 4月-2009年 3月 日本学術振興会特別研究員(DC-1)

資格・免許： 薬剤師免許

参考文献

1. **Hayashi Y.**, Kajimoto K., Iida S., Sato Y., Mizufune S., Kaji N., Kamiya H., Baba Y., Harashima H., DNA microarray analysis of whole blood cells and insulin-sensitive tissues reveals the usefulness of blood RNA profiling as a source of markers for predicting type 2 diabetes., *Biol. Pharm. Bull.* 33 (6); 1033-42 (2010) (IF=1.811)
2. Khalil IA., **Hayashi Y.**, Mizuno R., Harashima H., Octaarginine- and pH sensitive fusogenic peptide-modified nanoparticles for liver gene delivery., *J Control Release.* in Press (2011) (IF=7.164)
3. **Hayashi Y.**, Yamauchi J., Khalil IA., Kajimoto K., Akita H., Harashima H., Cell penetrating peptide-mediated systemic siRNA delivery to the liver., *Int J Pharm.* 419 (1-2); 308-13 (2011) (IF=3.607)
4. Toriyabe N., **Hayashi Y.**, Hyodo M., Harashima H., Synthesis and Evaluation of Stearoylated Hyaluronic Acid for the Active Delivery of Liposomes to Liver Endothelial Cells., *Biol. Pharm. Bull.* 34(7); 1084-1089 (2011) (IF=1.811)
5. Yamauchi J., **Hayashi Y.**, Kajimoto K., Akita H., Harashima H., Comparison between a multifunctional envelope-type nano device and lipoplex for delivery to the liver., *Biol. Pharm. Bull.* 33 (5); 926-9 (2010) (IF=1.811)

脂肪血管を標的とした肥満治療戦略

北海道大学大学院薬学研究院 未来創剤学研究室
特任准教授 梶本 和昭



Kazuaki Kajimoto, PhD
Laboratory of Innovative Nanomedicine,
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University

肥満とは、脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態であり、脂肪組織の機能破綻から糖尿病や高脂血症、動脈硬化などの生活習慣病を引き起こす要因となる。脂肪組織は毛細血管に富み、全ての脂肪細胞が血管と接して栄養と酸素の供給を受けている。近年、肥満に伴う脂肪組織の肥大化には血管新生が必須であることが明らかにされ、脂肪組織の機能制御における血管の役割が注目されている。このような背景から、我々は「脂肪組織における血管機能を制御することができれば、肥満を基盤とする種々の生活習慣病を克服する新たな治療戦略を創出できる」と考え、本研究に着手した。

本研究の目標を達成するためには、脂肪組織の血管にのみ選択的に医薬分子を作用させることが可能な薬物送達システムが不可欠である。そこで、脂肪組織の血管内皮細胞に対する高親和性ペプチドをリガンドとして搭載した粒子径 100nm 程度の脂肪血管標的型 MEND を構築した。また、樋田博士らとの連携によって、脂肪組織から血管内皮細胞を高純度・高効率に分離する初代培養系を確立し、*in vitro* での機能評価を行った結果、構築した MEND は脂肪組織の血管内皮細胞に極めて選択的に内封物を保持した状態で取り込まれることが明らかとなった。また、*in vivo* における MEND の選択的な送達には、単にリガンドを搭載するだけでなく、リポソームの立体的安定性を高めることが極めて重要であることを見出し、*in vivo* 応用可能な脂肪血管標的型 MEND の最適化に成功した。さらに、アポトーシス誘導ペプチドを封入した MEND を肥満マウスに投与することにより顕著な体重の減少、脂肪組織の有意な縮小、脂肪肝の劇的な改善などが認められたことから、脂肪組織の血管を標的とした医薬分子送達による肥満治療法の原型が完成したと言える。

脂肪血管標的型 MEND には、低分子から高分子まで様々な医薬分子を内封することができ、今後は MEND の技術を応用し、未だ不明な点が多い脂肪組織の血管機能制御機構の解明および創薬ターゲット因子の *in vivo* 探索研究を展開し、肥満を基盤とする生活習慣病に対する安全で効果的な次世代医療の実現に貢献したい。

略歴

<学歴>

- 2000年 徳島大学薬学部薬学科卒業
2000年 徳島大学大学院薬学研究科薬品化学専攻博士前期課程入学
2002年 同上 修了
2002年 徳島大学大学院薬学研究科薬品化学専攻博士後期課程入学
2003年 同上 学位早期取得の上、修了

<職歴・研究歴>

- 2003年 徳島大学ゲノム機能研究センター遺伝子発現分野 講師（研究機関研究員）
2005年 国立循環器病センター研究所疫学部 研究員
2006年 独立行政法人産業技術総合研究所健康工学研究センター 特別研究員
2007年 北海道大学大学院薬学研究院創剤薬理学分野 特任講師
2010年 北海道大学大学院薬学研究院未来創剤学研究室 特任准教授

<受賞歴>

- 2000年 財団法人康楽会賞 受賞

<資格・免許>

薬剤師

参考文献

1. Tamaru M, Akita H, Fujiwara T, **Kajimoto K**, Harashima H. “Leptin-derived peptide, a targeting ligand for mouse brain-derived endothelial cells via macropinocytosis.” *Biochem Biophys Res Commun.* (2010) 394: 587-592 (IF=2.595)
2. **Kajimoto K**, Hossen N, Hida K, Ohga N, Akita H, Hyodo M, Hida Y, Harashima H. “Isolation and culture of microvascular endothelial cells from murine inguinal and epididymal adipose tissues.” *J Immunol Methods.* (2010) 357: 43-50. (IF=2.340)
3. Hossen MN, **Kajimoto K**, Akita H, Hyodo M, Ishitsuka T, Harashima H. “Ligand-based targeted delivery of a peptide modified nanocarrier to endothelial cells in adipose tissue.” *J Control Release.* (2010) 147: 261-268. (IF=7.164)

血管を標的とする新規リガンドの探索

北海道大学 薬学研究院 未来創剤学研究室

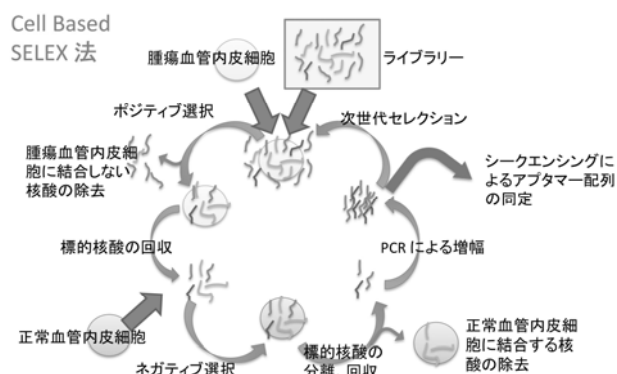
特任助教 兵藤 守



Mamoru Hyodo, PhD
Laboratory of Innovative Nanomedicine, Faculty of Pharmaceutical
Sciences, Hokkaido University

ガンにおける血管新生は腫瘍の成長に大きな影響を与えている。この新生血管を選択的に攻撃して腫瘍へのエネルギー供給を妨げる血管新生阻害療法は効率的にガン細胞の増殖を妨げる方法として 1972 年に Folkman らにより提唱された。本法を実施するためにはガン細胞の中に 2 % 程度しか無い腫瘍血管内皮細胞へ選択的に抗がん剤を送り込まなければならず、効率的な DDS が必須である。近年、効率的な DDS のため active targeting という概念が提唱されている。active targeting は薬剤に標的臓器／組織／細胞に特異的に発現している分子に対して選択的に結合する素子を導入し、薬剤送達を達成する方法である。これまで、抗体や小分子等がこのような目的のため用いられてきたが、今回、我々は新たな標的分子として DNA アプタマーに注目した。DNA アプタマーは 20-100 塩基からなる一本鎖 DNA で、分子内で stem-loop 構造を有し、標的とするタンパク質と特異的で強力な結合力を示す。化学修飾も容易で、様々な機能を付与することができる。

アプタマーは SELEX (Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment) 法で選抜する。すなわち、 10^{14} 個のランダム配列をもつ DNA ライブラリーを標的と混合し、標的と結合する DNA を回収し、PCR にて増幅する。このサイクルを繰り返し、標的に強く結合する DNA 配列を選び出す方法である。今回我々は Cell SELEX 法に基づくアプタマー探索法を用い、腫瘍血管内皮細胞選択的に結合するアプタマーを見出だした。本アプタマーは血管新生阻害療法を中心とするガン治療において有望な分子素子であり、active targeting に基づく DDS への応用が期待される。



略歴

(学歴)

2000年 名古屋大学理学部化学科卒業
2006年 名古屋大学大学院人間情報学研究科博士課程修了 学術博士取得

(職歴)

2006年 日本学術振興機構 (JST) 博士研究員
2007年 日本学術振興会海外特別研究員 (Harvard Medical School)
2009年 北海道大学薬学研究院未来創剤学研究室 特任助教

奨学金： 2007-2009年 日本学術振興会海外特別研究員

参考文献

1. Dara L. Burdette, Kathryn M. Monroe, Katia Sotelo-Troha, Jeff S. Iwig, Barbara Eckert, Mamoru Hyodo, Yoshihiro Hayakawa, Russell E. Vance STING is a direct innate immune sensor of cyclic di-GMP. *Nature* **2011**, 478, 515-519. (IF = 36.014)
2. John-Demian Sauer, Katia Sotelo-Troha, Jakob von Moltke, Kathryn M Monroe, Chris S Rae, Sky W Brubaker, Mamoru Hyodo, Yoshihiro Hayakawa, Joshua J Woodward, Daniel A Portnoy, and Russell E Vance The *N*-ethyl-*N*-nitrosourea-induced *Goldenticket* mouse mutant reveals an essential function of *Sting* in the *in vivo* interferon response to *Listeria monocytogenes* and cyclic dinucleotides. *Infect. Immun.* **2011**, 79, 688-694. (IF = 4.098)
3. Takuya Kanazawa, Shukun Ren, Mikika Maekawa, Koji Hasegawa, Fumio Arisaka, Mamoru Hyodo, Yoshihiro Hayakawa, Hiroyuki Ohta, and Shinji Masuda Biochemical and physiological characterization of a BLUF protein-EAL protein complex involved in blue light-dependent degradation of cyclic diguanylate in the purple bacterium *Rhodospseudomonas palustris*. *Biochemistry* **2010**, 49, 10647-10655. (IF = 3.226)
4. Mamoru Hyodo and Yoshihiro Hayakawa Exploring of biofilm inhibition drugs. *Rinsho to Biseibutsu* **2009**, 36, 423-429.
5. Yuka Ishihara, Mamoru Hyodo, Yoshihiro Hayakawa, Taichi Kamegaya, Keiko Yamada, Akira Okamoto, Tadao Hasegawa and Michio Ohta Effect of cyclic bis(3'-5')diguanylic acid and its analogs on bacterial biofilm formation. *FEMS Microbiol Lett.* **2009**, 301, 193-200. (IF = 2.040)
6. Sarah M. McWhirter, Roman Barbalat, Kathryn M. Monroe, Mary F. Fontana, Mamoru Hyodo, Nathalie T. Joncker, Ken J. Ishii, Shizuo Akira, Marco Colonna, Zhijian J. Chen, Katherine A. Fitzgerald, Yoshihiro Hayakawa and Russell E. Vance, A host type I infection response is induced by cytosolic sensing of the bacterial second messenger cyclic-di-GMP. *J. Exp. Med.* **2009**, 206, 1899-1911. (IF = 14.776)
7. Andrew L. Goodman, Massimo Merighi, Mamoru Hyodo, Isabelle Ventre, Alain Filloux and Stephen Lory, Direct interaction between sensor kinase proteins mediates acute and chronic disease phenotypes in bacterial pathogen. *Genes Dev.* **2009**, 23, 249-259. (IF = 12.889)

本プロジェクトの Overview と展望

北海道大学大学院薬学研究院 未来創剤学研究室

教授 原島 秀吉

Hideyoshi Harashima, PhD
Laboratory of Innovative Nanomedicine,
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University



本連携プロジェクトの特色は、血管生物学教室（歯学）と未来創剤学研究室（薬学）という専門も部局も異なる二つの研究室が、それぞれの目的を持つと同時に共通の目的を共有し、医歯学総合研究棟にそれぞれの研究室を開設することにより、密接な連携のもとに共同研究を促進することが可能となった。二つの研究グループが共通の目的を持ちうることを予見して部局横断型のプロジェクトへとご指導いただいた北海道大学執行部の諸先生に総員を代表して深謝したい。

新しい研究室を立ち上げるだけで通常は3年程度はかかってしまう。5年間の成果をマキシマイズするためにはスタートダッシュが不可欠であり、相手グループの存在は良い刺激であると同時に、得難い味方であった。研究成果から見ると、原著論文は歯学が11報、薬学が15報、合計26報（内共著論文は3報）であった。新しい技術の導入・開発に多大なエネルギーと時間を投入しなければならなかったこの2年半を思うと、予想通り、いや、予想以上の成果とも言えるかもしれない。今後は共著論文で、よりインパクトの高い雑誌を狙うことが目標である。

一方で、特許出願は歯学から10件、薬学から6件出願し、実用化への展開が期待される。歯学は製薬企業との連携も進んでいる。一方、薬学は製薬企業と連携する上で大きな関門に直面した。革新的な医薬分子送達法の開発においては、高性能高信頼性の製造技術の確立が不可欠で、いわゆる、GLP(Good Laboratory Practice)基準、GMP(Good Manufacturing Practice)基準での製造法の確立なしには製薬企業とのスムーズな連携や橋渡し研究へと展開することは困難である、ということはこの数年間で学んだ。我々にとって実用化における「死の谷」は、当にここに存在していると言っても過言ではない。この問題を解決するための具体的戦略が不可欠であり、本シンポジウムではその構想についても紹介したい。

略歴

(学歴)

1981年 東京大学薬学部卒業
1987年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程、退学

(職歴)

1987年 東京大学薬学部、助手
1989年 スタンフォード大学医学部麻酔科へ留学
1989年 徳島大学薬学部、助教授
1999年 北海道大学大学院薬学研究科、教授 薬剤分子設計学研究室を創設
2009年 北海道大学大学院薬学研究院・未来創剤学研究室を兼任
2010年 共用機器管理センター長を兼任

受賞歴： 平成18年度 日本薬学会より学術振興賞
平成19年度 日本DDS学会より永井賞
平成22年度 世界薬学連合(FIP)より Distinguished Science Award
平成23年度 米国薬学会より AAPS Journal Manuscript Award

奨学金： 1987-1989年 日本学術振興会海外特別研究員
資格・免許： 薬剤師

参考文献

1. Khalil IA, Kogure.K, Futaki.S and Harashima.H. High density of octaarginine stimulates macropinocytosis leading to an efficient intracellular trafficking for gene expression. *J. Biol. Chem.* 281(6): 3544-51 (2006). (IF = 5.328)
2. Hama.S, Akita.H, Ito.R, Mizuguchi.H and Harashima.H. Quantitative comparison of the intracellular trafficking and nuclear expression between the Ad and non-viral vector. *Molecular Therapy* 13(4): 786-94 (2006). (IF = 7.149)
3. Khalil IA, Kogure.K, Futaki.S, Hama.S, Akita.H, Kataoka.K and H. Harashima.H. Octaarginine-modified envelope-type nanoparticles for gene delivery. *Gene Therapy* 14(8): 682-9 (2007). (IF = 4.538)
4. Yamada.Y, Akita.H, Kamiya.H, Kogure.K, Yamamoto.T, Shinohara.Y, Yamashita.K, Kobayashi.H, Kikuchi.H, Harashima.H. MITO-Porter: A liposome-based carrier system for delivery of macromolecules into mitochondria via membrane fusion. *Biochim. Biophys. Acta* 1778(2): 423-32 (2008). (IF = 4.647)
5. Akita.H, Kudo.A, Minoura.A, Yamaguchi.M, Khalil IA, Moriguchi.R, Masuda.T, Danev.R, Nagayama.K, Kogure.K and Harashima.H. Multi-layered nano particles for penetrating the endosome and nuclear membrane via a step-wise membrane fusion process. *Biomaterials* 30(15): 2940-9 (2009). (IF = 7.882)
6. Akita.H, Kogure.K, Moriguchi.R, Nakamura.Y, Higashi.T, Nakamura.T, Serada.S, Fujimoto.M, Naka.T, Futaki.S, Harashima.H. Nanoparticles for ex vivo siRNA delivery to dendritic cells for cancer vaccines: Programmed endosomal escape and dissociation. *J Control Release.* 10:143(3):311-7 (2010). (IF = 7.164)
7. Hatakeyama.H, Akita.H, Ito.E, Hayashi.Y, Oishi.M, Nagasaki.Y, Danev.R, Nagayama.K, Kaji.N, Kikuchi.H, Baba.Y, Harashima.H. Systemic delivery of siRNA to tumors using a lipid nanoparticle containing a tumor-specific cleavable PEG-lipid. *Biomaterials* 32(18):4306-16 (2011). (IF = 7.882)

「血管を標的とする革新的医薬分子送達法の基盤技術の確立」 研究プロジェクト業績一覧（現在～2009 年度）

<原著論文>

- 1) Ohga N, Ishikawa S, Maishi N, Akiyama K, Hida Y, Kawamoto T, Sadamoto Y, Osawa T, Yamamoto K, Kondoh M, Ohmura H, Shinohara N, Nonomura K, Shindoh M, Hida K. “Heterogeneity of Tumor Endothelial Cells: Comparison between Tumor Endothelial Cells Isolated from Highly Metastatic and Low Metastatic Tumors.” *Am J Pathol.* (2011) in press
- 2) Akiyama K, Ohga N, Hida Y, Kawamoto T, Sadamoto Y, Ishikawa S, Maishi N, Akino T, Kondoh M, Matsuda A, Inoue N, Shindoh M, Hida K. “Tumor endothelial cells acquire drug resistance by MDR1 upregulation via VEGF signaling in tumor microenvironment.” *Am J Pathol.* (2011) in press
- 3) Khalil IA, Hayashi Y, Mizuno R, Harashima H. “Octaarginine- and pH sensitive fusogenic peptide-modified nanoparticles for liver gene delivery.” *J Control Release.* (2011) in press
- 4) Abe N, Abe H, Nagai C, Harada M, Hatakeyama H, Harashima H, Ohshiro T, Nishihara M, Furukawa K, Maeda M, Tsuneda S, Ito Y. “Synthesis, structure, and biological activity of dumbbell-shaped nanocircular RNAs for RNA interference.” *Bioconjug Chem.* (2011) 19: 2082-2092.
- 5) Muraki C, Ohga N, Hida Y, Nishihara H, Kato Y, Tsuchiya K, Matsuda K, Totsuka Y, Shindoh M, Hida K. “Cyclooxygenase-2 inhibition causes antiangiogenic effects on tumor endothelial and vascular progenitor cells.” *Int J Cancer.* (2011) 130: 59-72.
- 6) Kurosu T, Ohga N, Hida Y, Maishi N, Akiyama K, Kakuguchi W, Kuroshima T, Kondo M, Akino T, Totsuka Y, Shindoh M, Higashino F, Hida K. “HuR keeps an angiogenic switch on by stabilizing mRNA of VEGF and COX-2 in tumor endothelium.” *Br J Cancer.* (2011) 104: 819-829.
- 7) Nitta Y, Hida K, Kitamura T, Higashino F, Ohga N, Fukushima K, Shindoh M. “Phenotype of tumor lymphatic vessels is a prognostic factor in human tongue squamous cell carcinoma.” *Oncol Lett.* (2011) 2: 79-83.
- 8) Kibria G, Hatakeyama H, Harashima H. “A new peptide motif present in the protective antigen of anthrax toxin exerts its efficiency on the cellular uptake of liposomes and applications for a dual-ligand system.” *Int J Pharm.* (2011) 412: 106-114.
- 9) Kibria G, Hatakeyama H, Ohga N, Hida K, Harashima H. “Dual-ligand modification of PEGylated liposomes shows better cell selectivity and efficient gene delivery.” *J Control Release.* (2011) 153: 141-148.
- 10) Sakurai Y, Hatakeyama H, Sato Y, Akita H, Takayama K, Kobayashi S, Futaki S, Harashima H. “Endosomal Escape and the Knockdown Efficiency of Liposomal-siRNA by the Fusogenic Peptide shGALA.” *Biomaterials.* (2011) 32: 5733-5742.
- 11) Hatakeyama H, Akita H, Ito E, Hayashi Y, Oishi M, Nagasaki Y, Danev R, Nagayama K, Kaji N, Kikuchi H, Baba Y, Harashima H. “Systemic delivery of siRNA to tumors using a lipid nanoparticle containing a tumor-specific cleavable PEG-lipid.” *Biomaterials.* (2011) 32: 4306-4316.
- 12) Hatakeyama H, Ito E, Yamamoto M, Akita H, Hayashi Y, Kajimoto K, Kaji N, Baba Y, Harashima H. “A DNA microarray-based analysis of the host response to a non-viral gene carrier: a strategy for improving the immune response.” *Mol Ther.* (2011) 19: 1487-1498.
- 13) Hayashi Y, Yamauchi J, Khalil IA, Kajimoto K, Akita H, Harashima H. “Cell penetrating peptide-mediated systemic siRNA delivery to the liver.” *Int J Pharm.* (2011) 419: 308-13.
- 14) Toriyabe N, Hayashi Y, Hyodo M, Harashima H. “Synthesis and evaluation of stearylated hyaluronic acid for the active delivery of liposomes to liver endothelial cells.” *Biol Pharm Bull.* (2011) 34: 1084-1089.

- 15) Matsuda K, Ohga N, Hida Y, Muraki C, Kurosu T, Tsuchiya K, Akino T, Shih SC, Totsuka Y, Klagsbrun M, Shindoh M, Hida K. “Isolated tumor endothelial cells maintain specific character during long-term culture.” *Biochem Biophys Res Commun*. (2010) 394: 947-954.
- 16) Suzuki Y, Ohga N, Morishita Y, Hida K, Miyazono K, Watabe T. “BMP-9 induces proliferation of multiple types of endothelial cells in vitro and in vivo.” *J Cell Sci*. (2010) 123: 1684-1692.
- 17) Tsuchiya K, Hida K, Hida Y, Muraki C, Ohga N, Kondo T, Miseki T, Nakagawa K, Shindoh M, Harabayashi T, Shinohara N, Nonomura K, Kobayashi M. “Adrenomedullin antagonist suppresses tumor formation in renal cell carcinoma through inhibitory effects on tumor endothelial cells and endothelial progenitor mobilization.” *Int J Oncol*. (2010) 36: 1379-1386.
- 18) Takara K, Hatakeyama H, Ohga N, Hida K, Harashima H. “Design of a dual-ligand system using a specific ligand and cell penetrating peptide, resulting in a synergistic effect on selectivity and cellular uptake.” *Int J Pharm*. (2010) 396: 143-148.
- 19) Yamauchi J, Hayashi Y, Kajimoto K, Akita H, Harashima H. “Comparison between a multifunctional envelope-type nano device and lipoplex for delivery to the liver.” *Biol Pham Bull*. (2010) 33: 926-929.
- 20) Ukawa M, Akita H, Masuda T, Hayashi Y, Konno T, Ishihara K, Harashima H. “2-Methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer (MPC)-coating improves the transfection activity of GALA-modified lipid nanoparticles by assisting the cellular uptake and intracellular dissociation of plasmid DNA in primary hepatocytes.” *Biomaterials*. (2010) 24: 6355-6362.
- 21) Hossen MN, Kajimoto K, Akita H, Hyodo M, Ishitsuka T, Harashima H. “Ligand-based targeted delivery of a peptide modified nanocarrier to endothelial cells in adipose tissue.” *J Control Release*. (2010) 147: 261-268.
- 22) Kajimoto K, Hossen MN, Hida K, Ohga N, Akita H, Hyodo M, Hida Y, Harashima H. “Isolation and culture of microvascular endothelial cells from murine inguinal and epididymal adipose tissues.” *J Immunol Methods*. (2010) 357: 43-50.
- 23) Tamaru M, Akita H, Fujiwara T, Kajimoto K, Harashima H. “Leptin-derived peptide, a targeting ligand for mouse brain-derived endothelial cells via macropinocytosis.” *Biochem Biophys Res Commun*. (2010) 394: 587-592.
- 24) Ohga N, Hida K, Hida Y, Muraki C, Tsuchiya K, Matsuda K, Ohiro Y, Totsuka Y, Shindoh M, “Inhibitory Effects of Epigallocatechin-3 Gallate, a Polyphenol in Green Tea on Tumor-Associated Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells.” *Cancer Sci*. (2009) 100: 1963-1970.
- 25) Akino T, Hida K, Hida Y, Tsuchiya K, Freedman D, Muraki C, Ohga N, Matsuda K, Harabayashi T, Shinohara N, Nonomura K, Klagsbrun M, Shindoh M, “Cytogenetic Abnormalities of Tumor-Associated Endothelial Cells in Human Malignant Tumor.” *Am J Pathol*. (2009) 175: 2657-2667.
- 26) Tanaka S., Kitamura T, Higashino F, Hida K, Ohiro Y, Ono M, Kobayashi M, Totsuka Y, Shindoh M. “Pim-1 activates cell motility that induces malignant phenotype of tongue squamous cell carcinoma.” *Mol Med Rep*. (2009) 2: 313-318.

<特許出願>

- 1) “腫瘍血管新生阻害剤” 樋田京子, 樋田泰浩, 他 (*PCT/JP2011/056639*)
- 2) “腫瘍血管新生阻害剤” 樋田京子, 樋田泰浩, 他 (*PCT/JP2011/056631*)
- 3) “脂質膜構造体” 畠山浩人, カリル イクラミ, 高良和宏, 原島秀吉. (*PCT/JP2011/053963*)

- 4) “標的細胞移行能を有する脂質膜構造体、その製造方法および標的細胞において効果を示す物質のスクリーニング方法” 原島秀吉, 梶本和昭, ホッセン ナジール, 秋田英万, 兵藤守. (**特願2011-104816**, **特願2011-244878**)
- 5) “腫瘍血管新生阻害剤” 樋田京子, 樋田泰浩, 大賀則孝, 他 (**特願2010-254205**)
- 6) “腫瘍血管新生阻害剤” 樋田京子, 樋田泰浩, 他 (**PCT/JP2010/063669**)
- 7) “腫瘍血管新生阻害剤” 樋田京子, 樋田泰浩, 他 (**PCT/JP2010/063124**)
- 8) “腫瘍血管新生阻害剤” 樋田京子, 樋田泰浩, 大賀則孝, 他 (**特願2010-062825**)
- 9) “腫瘍血管新生阻害剤” 樋田京子, 樋田泰浩, 大賀則孝, 他 (**特願2010-062831**)
- 10) “脂質膜構造体” 畠山浩人, カリル イクラミ, 高良和宏, 原島秀吉. (**特願2010-103333**)
- 11) “機能性ポリペプチド及び当該ポリペプチドで修飾された脂質膜構造体” 原島秀吉, 秋田英万, 畠山浩人, 他 (**特願2010-39667**)
- 12) “腫瘍血管新生阻害剤” 樋田京子, 樋田泰浩, 他 (**特願2009-187061**)
- 13) “腫瘍血管新生阻害剤” 樋田京子, 樋田泰浩, 他 (**特願2009-181530**)
- 14) “腫瘍血管新生阻害剤” 樋田京子, 樋田泰浩, 他 (**特願2009-181537**)
- 15) “脂質膜構造体に細胞透過能を付与するペプチド、およびそれらペプチドと結合した脂質を構成脂質として含む、細胞透過能を有する脂質膜構造体” 原島秀吉, 秋田英万, 藤原孝博. (**特願2009-283091**)
- 16) “高分子化合物またはその複合体の細胞透過性評価装置およびその細胞透過性評価方法” 原島秀吉, 秋田英万, 藤原孝博, 田畑泰彦. (**特願2009-275877**)

<著書>

- 1) 樋田京子. “Vascular mimicry,” “腫瘍血管内皮細胞” *血管生物医学事典* (佐藤靖史, 森田育男, 高倉伸幸, 小室一成監修, 日本血管生物医学会編, 朝倉書店) pp206-209, 2011
- 2) 樋田京子. “腫瘍血管内皮細胞の異常性.” *生化学* (社団法人日本生化学会) in press, 2011.
- 3) Akita H, Hatakeyama H, Khalil IA, Yamada Y, Harashima H. “Delivery of Nucleic Acids and Gene Delivery.” *Comprehensive Biomaterials* (In: Ducheyne P, Healy KE, Hutmacher DW, Grainger DW, Kirkpatrick CJ (eds.), Elsevier) 4: 411-444, 2011.
- 4) 秋田英万, 山田勇磨, 中村孝司, 畠山浩人, 林 泰弘, 梶本和昭, 原島秀吉. “プローブデリバリーシステム.” *蛍光イメージング/MRI プローブの開発と最新動向* (菊池和也監修, シーエムシー出版) pp.163-172, 2011.
- 5) Hatakeyama H, Akita H, Kogure K, Harashima H. “A Novel Nonviral Gene Delivery System: Multifunctional Envelope-Type Nano Device.” *Adv Biochem Eng Biotechnol.* (2011) 119: 197-230.
- 6) 樋田京子. “腫瘍血管内皮細胞の特性と治療抵抗性.” *血管医学 特集「がんと血管—イメージングから治療まで—* (丸山征郎, 安藤丈治, 佐藤靖史, 倉林正彦, 江頭健輔, 山岸昌一編, メディカルレビュー社) 10: 23-28, 2009.
- 7) 樋田京子, 秋野文臣, 樋田泰浩. “がん組織中の血管内皮細胞の異常性—遺伝子発現から染色体異常まで.” *実験医学増刊号「癌の微小環境と適応応答の最前線」* (落合淳志・高倉伸幸編, 羊土社) 27: 149-155, 2009.

<総説>

- 1) 樋田京子. “腫瘍微小環境と腫瘍血管内皮.” *Drug Delivery System. 特集「基礎から拓く DDS 創薬フロンティア」* (日本 DDS 学会) (2011) in press
- 2) Hida K, Kawamoto T, Ohga N, Akiyama K, Hida Y, Shindoh M. “Altered angiogenesis in the tumor microenvironment.” *Pathol Int.* (2011) in press
- 3) 楠本憲司, 畠山浩人, 原島秀吉. “siRNA キャリアーとしてのリポソームの現状と将来.” *ファルマシア* (2011) 47: 719-723.
- 4) Hatakeyama H, Akita H, Harashima H. “A multifunctional envelope type nano device (MEND) for drug and gene delivery to tumors based on the EPR effect: a strategy for overcoming the PEG dilemma.” *Adv Drug Deliv Rev.* (2011) 63: 152-160.
- 5) Higashino F, Hida K, Kitamura T, Ohga N, Shindoh M. “Aberrant control of transcription and transportation of oncogenic mRNA in carcinogenesis.” *Oral Sci Int.* (2010) 7: 11-18.
- 6) Hida K, Ohga N, Kurosu T, Totsuka Y, Shindoh M. “Crosstalk between blood vessels and tumor microenvironment.” *Oral Sci Int.* (2010) 7: 1-10.
- 7) 秋田英万, 畠山浩人, 原島秀吉. “多機能性エンベロープ型ナノ構造体を用いた核酸デリバリー.” *Drug Delivery System.* (2010) 25: 590-597.
- 8) Hida K, Ohga N, Hida Y, Shindoh M. “Significance of Antiangiogenic Therapy in Head and Neck Cancer-Heterogeneity of Tumor Endothelium.” *Jpn Dent Sci Review.* (2009) 46: 26-32.

<招待講演>

- 1) 原島秀吉. “多機能性エンベロープ型ナノ構造体の創製とナノメディシンへの展開.” *第40回日本免疫学会学術集会 関連分野セミナー*, 2011年11月27日 (千葉)
- 2) 樋田京子. “腫瘍血管新生阻害療法における新たな局面.” *Lesson from Basic research*, 2011年11月24日 (函館)
- 3) Harashima H. “Multifunctional Envelope-type Nano Device for non-viral gene delivery: Concept and Application for Nanomedicine.” *The 14th Hokkaido University – Seoul National University Joint Symposium*, 18th Nov, 2011 (Seoul, Korea)
- 4) Kajimoto K. “Vascular Targeted Nanoparticulate System for Enhanced Therapy of Obesity.” *The 14th Hokkaido University – Seoul National University Joint Symposium*, 18th Nov, 2011 (Seoul, Korea).
- 5) Harashima H. “Multifunctional Envelope-type Nano Device for Non-viral Gene Delivery: Concept and Application for Nanomedicine.” *Joint Meeting of the Austrian and German Pharmaceutical Sciences*, 23th Sep, 2011 (Innsbruck, Austria)
- 6) Harashima H. “Multifunctional Envelope-type Nano Device for Non-viral Gene Delivery.” *The Smart Biomaterials for Gene Delivery, The 3rd Asian Biomaterials Congress*, 16th Sep, 2011 (Busan, Korea)
- 7) Harashima H. “Multifunctional Envelope-type Nano Device For non-viral gene delivery: Concept and application for Nanomedicine.” *Medical Application of Nano Materials, The 14th Asian Chemical Congress*, 10th Sep, 2011 (Bankok, Thailand)
- 8) 樋田京子. “腫瘍血管内皮細胞の異常性がもたらすがん治療への影響.” *平成23年度遺伝子病制御研究所共同研究集会「がん細胞・組織の多様性の出現・維持に関わる微小環境因子」*, 2011年9月6日 (札幌)
- 9) 樋田京子. “腫瘍血管特異性の解明と新たな血管新生阻害療法への応用.” *大阪歯科大学大学院50周年記念講演会*, 2011年9月2日 (大阪)
- 10) 原島秀吉. “バイオイメージングで可視化するナノメディシンの世界～多機能性エンベロープ型ナノ構造体が拓く遺伝子治療への道～.” *第20回日本バイオイメージング学会学術集会*, 2011年9月1日 (札幌)

- 11) 原島秀吉. “多機能性エンベロープ型ナノ構造体の創製とナノメディシンへの展開.” *第7回分子複合医薬研究会*, 2011年8月31日 (大阪)
- 12) Hida K. “A New Insights into Tumor endothelial cell.” *The 5th Meeting of Asian Society of Oral and Maxillofacial Pathology*, 2011年8月24日 (Fukuoka, Japan)
- 13) Harashima H. “Multifunctional Envelope-type Nano Device For non-viral gene delivery: Concept and application for Nanomedicine.” *Joint Symposium with the Japanese Cancer Association, Trends of molecular & cell therapy for malignancies as translational research, The 17th Annual Meeting of JSGT*, 16 Jul, 2011 (Hukuoka)
- 14) 樋田京子. “Heterogeneity of Tumor Endothelium and Drug Resistance.” *第63回日本細胞生物学会大会「血管の多様性～組織発生から疾患におけるダイナミクス」*, 2011年6月29日 (札幌)
- 15) 樋田京子. “腫瘍血管内皮細胞の特異性とその制御.” *ACCEL in Hokkaido ～NSCLC に対するアバスタチンの治療戦略～*, 2011年6月18日 (札幌)
- 16) 樋田京子. “腫瘍血管内皮細胞の多様な生物像.” *第27回日本 DDS 学会学術集会*, 2011年6月9日 (東京)
- 17) 樋田京子. “がん組織における血管の特異性の解明と新たな血管新生阻害療法への応用.” *高知大学医学部歯科口腔外科学講座セミナー*, 2011年6月3日 (高知)
- 18) 原島秀吉. “DDS 製剤の臨床応用を目指して.” *DDS 製剤の臨床応用への課題, 日本薬剤学会第26年会*, 2011年5月31日 (東京)
- 19) 櫻井遊, 畠山浩人, 秋田英万, 原島秀吉. “細胞内動態制御に基づく in vivo siRNA デリバリー技術の構築” *日本薬剤学会第26年会*, 2011年5月31日 (東京)
- 20) 畠山浩人, 秋田英万, 原島秀吉. “腫瘍選択的 siRNA デリバリーシステムの開発” *日本薬剤学会第26年会*, 2011年5月29日 (東京)
- 21) Harashima H. “Controlled Intracellular trafficking of Non-viral Vectors.” *Gene & Cell Therapy Around the Globe: A Showcase of Asia, The 14th Annual Meeting of ASGCT*, 21st May, 2011 (Seattle, USA)
- 22) 樋田京子. “癌間質の異常、とくに腫瘍血管の特性と浸潤との関連性.” *第100回日本病理学会総会コンパニオンミーティング4「口腔癌の浸潤：外科病理と分子病理の架け橋」*, 2011年5月1日 (東京)
- 23) 原島秀吉. “多機能性エンベロープ型ナノ構造体の創製とナノメディシンへの展開.” *日本薬物動態学会 薬物動態談話会4月例会*, 2011年4月13日 (大阪)
- 24) 樋田京子. “がん微小環境内における腫瘍－血管の相互作用.” *第9回口腔医科学フロンティア学術集会*, 2011年3月5日 (福岡)
- 25) 原島秀吉. “多機能性エンベロープ型ナノ構造体の創製とナノ医療への展開.” *第7回ナノバイオ国際シンポジウム*, 2011年2月16日 (東京)
- 26) 樋田京子. “低酸素環境における腫瘍血管ダイナミクス.” *The 8th Annual Meeting for the Japanese Association for Cancer and Hypoxia Research*, 2011年1月29-30日 (札幌)
- 27) 原島秀吉. “多機能性エンベロープ型ナノ構造体の構築と次世代核酸医薬への展開.” *The 8th Annual Meeting for the Japanese Association for Cancer and Hypoxia Research*, 2011年1月29日 (札幌)
- 28) 原島秀吉. “遺伝子を運ぶナノ粒子.” *第20回インテリジェント材料/システムシンポジウム*, 2011年1月6日 (東京)
- 29) 原島秀吉, 秋田英万, 畠山浩人. “多機能性エンベロープ型ナノ構造体による siRNA の送達制御” *第32回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム*, 2010年11月29日 (富山)
- 30) Hida K. “Crosstalk between Tumor Endothelial Cells and Microenvironment.” *The 13th*

- Hokkaido University – Seoul National University Joint Sympojium*, 26th Nov, 2010 (Sapporo)
- 31) Hatakeyama H. “Development of systemic siRNA delivery system: manipulation of intracellular trafficking.” *The 13th Hokkaido University – Seoul National University Joint Sympojium*, 26th Nov, 2010 (Sapporo).
 - 32) Kajimoto K. “Nanoparticulate carrier system with peptide ligand for active targeting to vascular endothelium in fat tissue.” *The 13th Hokkaido University – Seoul National University Joint Sympojium*, 26th Nov, 2010 (Sapporo).
 - 33) 樋田京子. “Crosstalk between tumor endothelial cells and microenvironment.” *第56回日本病理学会秋期特別総会*, 2010年11月26日 (北九州)
 - 34) Akita H, Harashima H. “Control of intracellular trafficking of plasmid DNA and siRNA by multifunctional envelope-type nano device (MEND).” *The 3rd international conference on mathematics and natural sciences (ICMNS2010)*, 23-25th Nov, 2010 (Bandung, Indonesia)
 - 35) Hida K. “Crosstalk between blood vessels and tumor microenvironment.” *北海道大学大学院歯学研究科・全北大学校歯医学専門大学院姉妹校提携20周年記念学術講演会*, 2010年10月14日 (札幌)
 - 36) 樋田京子. “腫瘍血管内皮細胞を標的とした新たな治療法の開発.” *平成22年度北海道癌談話会秋季シンポジウム「腫瘍血管新生の基礎と臨床」*, 2010年10月9日 (札幌)
 - 37) Harashima H. “Multifunctional Envelope-type Nano Device for non-viral gene delivery.” *Recent Trends in Gene and Drug Delivery. The 9th France - Japan DDS Symposium*, 29th Sep, 2010 (Kumamoto)
 - 38) 梶本和昭. “ペプチドリガンドを用いた脂肪血管内皮指向性ナノキャリアの構築” *第13回ペプチドフォーラム “ペプチド研究の最先端と製剤化”*, 2010年9月18日 (京都)
 - 39) 原島秀吉. “多機能性エンベロープ型ナノ構造体による次世代医薬への新たな展開” *10-1 バイオ・高分子研究会*, 2010年9月17日 (札幌)
 - 40) Harashima H. “Multifunctional Envelope-type Nano Device for non-viral gene delivery.” *Symposium on Innovative Polymers for Controlled Delivery (SIPCD2010)*, 15th Sep, 2010 (Suzhou, China)
 - 41) 樋田京子. “腫瘍血管内皮細胞の異常と新たな治療法の開発.” *第64回日本口腔科学会学術集会*, 2010年6月24-25日 (札幌)
 - 42) 畠山浩人, 秋田英万, 原島秀吉. “腫瘍を標的とする革新的な in vivo siRNA デリバリーシステムの構築” *第26回日本 DDS 学会*, 2010年6月18日 (大阪)
 - 43) 原島秀吉. “一遺伝子可視化法による革新的遺伝子デリバリーシステムの創製.” *第28回物性物理化学研究会 イメージング技術が拓く in situ物性物理化学：創薬・創剤への展開*, 2010年6月4日 (京都)
 - 44) 畠山浩人, 他. “遺伝子ベクターへの PEG 修飾が及ぼすサイトカイン産生への影響” *遺伝子デリバリー研究会第10回シンポジウム*, 2010年6月3日 (札幌)
 - 45) 原島秀吉. “MENDで拓く創薬への道.” *金沢大学薬学シンポジウム2010創薬動態フォーラム in 金沢*, 2010年5月28日 (金沢)
 - 46) 原島秀吉. “多機能性エンベロープ型ナノ構造体の構築とBCG-CWSによる膀胱癌ワクチンへの展開.” *第224回泌尿器科 Monthly Meeting*, 2010年5月15日 (京都)
 - 47) 原島秀吉. “国際潮流からみた我が国の薬剤学の展望.” *日本薬剤学会第25年会特別企画シンポジウム 座談会「薬剤学の新たな潮流を探る」*, 2010年5月12日 (徳島)

- 48) 原島秀吉. “多機能性エンベロープ型ナノ構造体による次世代医薬への新たな展開.” *日本薬剤学会第25年会ランチョンセミナー* (主催: 日本油脂株式会社), 2010年5月12日 (徳島)
- 49) 畠山浩人, 秋田英万, 原島秀吉. “がんへの核酸デリバリーシステムの開発 ~PEGのジレンマへの挑戦~” *日本薬剤学会第25年会*, 2010年5月12日 (徳島)
- 50) Harashima H. “Multifunctional Envelope-type Nano Device for non-viral gene delivery: Concept and application for Nanomedicine.” *The 4th International Symposium for Intelligent DDS*, 6th May, 2010 (Seoul, Korea)
- 51) 樋田京子. “腫瘍血管内皮細胞の特性と治療抵抗性.” *第43回加齢医学研究所シンポジウム「血管から見る医学研究の新展開」*, 2010年3月24日 (仙台)
- 52) Harashima H. “Multifunctional Envelope-type Nano Device for non-viral gene delivery: Concept and application for Nanomedicine.” *The 7th Assiut University International Pharmaceutical Sciences Conference*, 18th Mar, 2010 (Egypt)
- 53) 樋田京子. “がん治療の最前線 血管新生阻害の最新アプローチ.” *The 4th Lecture Meeting SUTENT by Urology Specialist*, 2010年2月26日 (東京)
- 54) 原島秀吉. “多機能性エンベロープ型ナノ構造体の創製とがん遺伝子治療への展開.” *がん特定研究シンポジウム*, 2010年1月14日 (東京)
- 55) 樋田京子. “生体ナノ環境を構成する間質細胞の時空間的ダイナミクスの解明.” *公開シンポジウム「生体ナノ環境の時空間制御を目指して」*(戦略的研究推進経費「血管を標的とする革新的医薬分子送達法の基盤技術の確立」プロジェクト主催), 2010年1月5日 (札幌)
- 56) 原島秀吉. “多機能性エンベロープ型ナノ構造体によるマルチ機能ナノデバイスの創製.” *公開シンポジウム「生体ナノ環境の時空間制御を目指して」*(戦略的研究推進経費「血管を標的とする革新的医薬分子送達法の基盤技術の確立」プロジェクト主催), 2010年1月5日 (札幌)
- 57) 樋田京子. “腫瘍血管内皮細胞の異常と薬剤抵抗性.” *第32回日本分子生物学会年会ワークショップ*, 2009年12月12日 (横浜)
- 58) 原島秀吉. “多機能性エンベロープ型ナノ構造体の構築とBCG-CWSによる膀胱癌ワクチンへの展開.” *第2回BCG注入療法研究会*, 2009年11月20日 (東京)
- 59) Harashima H. “Quantitative analysis of transfection efficiency between viral and non-viral vector.” *BSJ&ABA Joint Symposium on “Prion and Virus Infections”* (日本生物物理学会年会), 2009年10月30日 (Tokushima)
- 60) 原島秀吉. “多機能性エンベロープ型ナノ構造体による核膜突破戦略.” *第82回日本生化学会大会*, 2009年10月22日 (神戸)
- 61) Harashima H. “Multifunctional envelope-type nano device for non-viral gene delivery: Concept and application for nanomedicine.” *Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2009*, 17th Oct, 2009 (Hakata)
- 62) 樋田京子. “腫瘍血管内皮細胞の異常性.” *第17回日本血管生物医学会*, 2009年10月8日 (東京)
- 63) 原島秀吉. “創薬開発と生命倫理” *平成21年度北海道大学公開講座 現代社会と倫理*, 2009年7月27日 (札幌)
- 64) Harashima H. “Multifunctional envelope-type nano device for non-viral gene delivery: Concept and application of programmed packaging.” *The 8th CVB2009*, 1st Jul, 2009 (Sendai, Japan)
- 65) 樋田京子. “腫瘍血管内皮に関する新しい洞察—がん微小環境における血管内皮の特異性” *北海道癌談話会春期シンポジウム*, 2009年6月30日 (札幌)

- 66) 原島秀吉. “融合研究～創薬から医療へ～:多機能性エンベロープ型ナノ構造体の創製とナノメディシンへの展開.” 第28回未来医療イノベーションセミナー, 2009年6月23日(札幌)
- 67) 原島秀吉. “多機能性エンベロープ型ナノ構造体の創製とナノメディシンへの展開.” 平成21年度北海道歯学会総会・学術大会, 2009年5月8日(札幌)

<受賞>

- 1) El - Sayed A, Futaki S, Harashima H. *2011 AAPS Journal Manuscript Award*
- 2) Kawahara Y, Kondo M, Maishi N, Ohga N, Hida K. *2011 DENTSPLY Student Crinitian Research Program*
- 3) Sakurai Y, Hatakeyama H, Sato Y, Akita H, Harashima H. *2011 7th annual meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society Travel grant*
- 4) 樋田京子. 平成22年度日本病理学会学術研究賞
- 5) Yamamoto K, Akiyama K, Ohga N, Hida K. *2011 JSPS-NOW Joint Seminar Young Investigator Award*
- 6) Akhter A, 林泰弘, 大賀則孝, 樋田京子, 原島秀吉. *2011 日本薬学会北海道支部第137回例会学生優秀発表賞*
- 7) Harashima H. *2010 FIP Distinguished Scientist Award*
- 8) Hatakeyama H. *Top reviewer in Pharmaceutical Sciences 2010 (Elsevier)*
- 9) Kibria G, Hatakeyama H, Harashima H. *PSWC 2010 Travelship Award*
- 10) Kibria G, Hatakeyama H, Harashima H. *PSWC 2010 Nagai Foundation Travelship Award*
- 11) 高良和宏, 畠山浩人, 大賀則孝, 樋田京子, 原島秀吉. *2010 第10回遺伝子・デリバリー研究会ポスター賞*
- 12) 高良和宏, 畠山浩人, 大賀則孝, 樋田京子, 原島秀吉. *2010 日本薬学会北海道支部第134回例会学生優秀発表賞*
- 13) 秋野文臣, 秋山廣輔, 大賀則孝, 樋田京子. *2009日本泌尿器科学会総会賞*
- 14) Sakano H, Chida N, Yamada S, Ohga N, Hida K. *2009 DENTSPLY Student Crinitian Research Program*
- 15) Sakurai Y, Hatakeyama H, Akita H, Oishi M, Nagasaki Y, Futaki S, Harashima H. *2009 The AFPS Nagai-Shukri Pre-doctoral Oral Presentation Award*
- 16) Sakurai Y, Hatakeyama H, Akita H, Oishi M, Nagasaki Y, Futaki S, Harashima H. *2009 The AFPS Nagai-Shukri Pre-doctoral Best Paper Award*

<シンポジウム・特別講演会の開催歴>

- | | |
|-------------|--|
| 2010年11月26日 | 第13回北海道大学-ソウル大学ジョイントシンポジウム
分科会「ナノバイオが拓く次世代核酸医薬」
(Dr. Yu-kyoung Oh (ソウル大学) を含む総勢7名のシンポジストによる最新研究成果の紹介と討論) |
| 2010年 1月17日 | 公開シンポジウム「生体ナノ環境の時空間制御を目指して」
(日本薬学会北海道支部共催)
(総勢12名のシンポジストによる最先端研究の紹介と融合研究の展開に向けた討論会) |
| 2009年 5月15日 | Gerard Deleris教授(ボルドー大学, 仏)のセミナーによるDDS勉強会 |
| 2009年 5月 8日 | 原島・樋田・特別講演 (北海道歯学会) |



薬学・未来創剤学研究室

【スタッフ】

教授	原島秀吉
特任准教授	梶本和昭
特任助教	畠山浩人
特任助教	林 泰弘
特任助教	兵藤 守

【大学院生】

Golam Kibria (D3)[†]
 Mst. Naznin Ara (D3)^{※,†}
 Md. Nazir Hossen (D3)^{※,†}
 櫻井 遊 (D2)[§]
 Afsana Akhter (D2)[†]
 佐藤悠介 (D1)[§]
 田丸みな (D1)[§]
 山内 順 (D1)[§]
 Garima Shrivastava (D1)[†]
 Mahmuda Nargis (D1)[†]
 高谷勇介 (M2)
 茂楊紫晴 (M2)
 鳥谷部尚之 (M2)

【学部生】

永井千里 (B6)
 水野諒一 (B5)
 熊谷菜穂 (B4)
 野口裕生 (B4)
 俵谷優里 (B4)
 山下真記子 (B4)
 宮部寛子 (B3)
 村田真那美 (B3)
 佐々木 駿 (B3)
 末光永理奈 (B3)

歯学・血管生物学教室

【スタッフ】

特任准教授	樋田京子
特任助教	大賀則孝
学術研究員	秋山廣輔
技術補佐員	鈴木裕子
技術補助員	安田洋子

【大学院生】

近藤美弥子 (D4) (歯・高齢者歯科)
 間石奈湖 (D4) (歯・高齢者歯科)
 大澤崇宏 (D3) (医・腎泌尿器外科)
 山本和幸 (D3) (医・消化器外科学 II)
 川本泰輔 (D2)[§]
 大村 瞳 (D2) (歯・矯正歯科)

【学部生】

定本圭弘 (医学部 5年)
 富田隆一郎 (歯学部 5年)

【連携研究者】

口腔病理病態学講座教授	進藤正信
循環器・呼吸器外科学講師	樋田泰浩

※：永井記念薬学国際交流財団助成金を拝領

†：北海道大学特待プログラムを拝領

§：日本学術振興会特別研究員