平成17年度日本レーザー医学会総会賞受賞**AWARDED ARTICLE****解説 REVIEW ARTICLE****高分子ミセルの光線力学的治療への応用**

中岸 義典^{1,2}, 守本 祐司¹, 川内 聡子¹, 張 祐銅³, 西山 伸宏⁴,
尾関 雄一², 前原 正明², 片岡 一則^{3,4}, 菊地 眞¹

¹ 防衛医科大学校医用電子工学講座

² 防衛医科大学校外科学第2講座

³ 東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻

⁴ 東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター

(平成18年 1 月13日受理, 平成18年 1 月20日掲載決定)

Application of macromolecular polymeric micelles for photodynamic therapy

Yoshinori Nakagishi^{1,2}, Yuji Morimoto¹, Satoko Kawauchi³, Woo-Dong Jang³, Nobuhiro Nishiyama⁴,
Yuichi Ozeki², Tadaaki Maehara², Kazunori Kataoka^{3,4}, Makoto Kikuchi¹

¹ Department of Medical Engineering and

² Department of Surgery II, National Defense Medical College, Saitama, Japan.

³ Department of Materials Science and Engineering, Graduate School of Engineering and

⁴ Center for Disease Biology and Integrative Medicine, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo, Tokyo, Japan

(Received January 13, 2006, Accepted January 20, 2006)

要 旨

光線力学的治療(PDT)は悪性腫瘍に対する有効な治療法として認められているが、治癒率向上に向けて、治療効果の高い光感受性物質の開発が進められている。光感受性物質は一般的に凝集性が強く、高濃度で集積した場合、PDT効果は著しく減弱する。そこで我々は、光感受性物質の凝集を大幅に抑制しエネルギー消光を抑えるためのデンドリマー構造と、腫瘍特異的な集積性を可能にするための高分子ミセル構造とが付加された新たな光感受性物質を開発し、悪性腫瘍に対する効果的なPDT薬剤として確立することを目指して研究を続けている。予備実験を通じて、優れた抗腫瘍効果を確認しており、本物質は新たな光感受性薬剤として大きく期待される。

キーワード: ドラッグデリバリーシステム, ターゲティング, 光感受性物質, 一重項酸素, 光毒性

¹ 〒359-8513 埼玉県所沢市並木3-2 TEL: 04-2995-1596, FAX: 04-2996-5199

(3-2, Namiki, Tokorozawa, Saitama, 359-8513, JAPAN.)

Corresponding author : grd1708@ndmc.ac.jp

Abstract

Photodynamic therapy (PDT) is widely known as a promising treatment for malignant tumors. Hence new potent photosensitizers are extensively explored. Photosensitizers generally show strong aggregation tendency so that the photodynamic effects are significantly reduced under high concentration. A macromolecular polymeric micelle is a nanoparticle formed from several dozens of amphipathic polymers. Micelle has the properties of accumulating in tumors and escaping from traps in the liver, spleen and kidney. Thus, the nanoparticles permit tumor-selective drug delivery. We are aiming to establish an effective PDT for cancers by developing a nanoscaled drug delivery system (DDS) using photoreactive macromolecular micelles. Preliminarily we confirmed that PDT using the micelle-based DDS provided excellent anti-tumor effects, suggesting that this therapeutic strategy is expected to become a promising method.

Key Words: drug delivery system, passive targeting, photosensitizer, singlet oxygen, phototoxicity.

1. はじめに

光線力学的治療(PDT)は、光感受性物質を特定波長の光により励起し細胞傷害性を持つ一重項酸素を産生させ、細胞を死滅させるという悪性腫瘍に対する治療法である¹⁾。PDTは、悪性腫瘍のみならず、網膜疾患^{2,3)}や動脈硬化等の心血管病変^{4,5)}に対する治療法としても応用されている。PDTの治療効果向上のためには、量子効率の良い光感受性物質の開発¹⁾、光感受性物質の腫瘍選択的な集積性の増強⁶⁻⁸⁾、病変への選択的・効果的な光照射法の確立⁹⁾、そして皮膚光線過敏症等の副作用の低減¹⁰⁾などが重要である。

臨床適用されているフォトフリン(Porfimer sodium; polyhematoporphyrin ether/ester)は化学的な均質性の欠除や皮膚光線過敏症、腫瘍組織への乏しい集積性などの欠点を有する¹¹⁾。第2世代の光感受性物質の出現^{12,13)}により、光毒性の問題は軽減した¹⁴⁾ものの、光感受性物質の凝集による量子効率の低下や、PDTに至るための光酸化効果の減少^{9,11)}等の問題は解決されていない。したがって、腫瘍選択的に集積し、毒性が低く、より高い殺細胞効果を持つ新しい理想的な光感受性物質の開発が望まれている。

光感受性物質の患部への選択的なデリバリーを実現するために、光感受性物質をドラッグデリバリーシステム(DDS)化することがひとつの解決法である。しかし、極めて凝集性の高い光感受性物質をDDS化することは容易ではない。光感受性物質は凝集によりエネルギー消光を起こすために、キャリアーに高濃度に搭載した場合、もしくは患部に高濃度に集積させた場合、PDT効果は著しく減少する^{11,15)}。我々は、エネルギー消光を起こさず、かつまた、患部に高集積するPDT用薬剤の開発を行っている。前者の実現を光感受性物質(色素; dye)のデンドリマー化で対応し、後者に関しては、PDT薬剤のミセル化によるキャリアーシステムを構築することで実現した。本稿では、DDSとしての高分子ミセル及びそれを用いたPDTにおける我々の研究について紹介する。

2. DDSとしての高分子ミセル

高分子ミセルは、ポリエチレングリコール(PEG)などの親水性連鎖と疎水性連鎖が直列につながったブロック

Fig.1 Schematic illustration of polymeric micelle formed by self-association of hydrophilic-hydrophobic block copolymers.

共重合体の疎水性部に、薬物を化学的結合あるいは物理的吸着により導入させることにより、水中で自律的に会合して形成される粒径数十ナノメートルの高分子であり、疎水性内核が親水性高分子の外殻に覆われた二重構造を呈する(Fig.1)。この高分子ミセルによるDDSは、パッシブターゲティングに必要とされる性質を本来的に具備することが大きな特徴である。腎臓からの排出境界分子量は4,5万程度であり¹⁶⁾、粒子径に換算すると4~5nm程度となる。一方で、200~300nmを超えると肝臓や脾臓などの細網内皮系(reticuloendothelial system, RES)の細胞に取り込まれやすくなる¹⁷⁾。したがって、高分子ミセルはサイズの、腎臓からの排出やRESでの取り込みから逃れることができる。また、外殻が親水性高分子であることにより、キャリアーと血漿タンパク質との相互作用は弱く、RESによる認識から免れる。これら機序により、高分子ミセルは血中で長期間安定して循環することができる。一方で高分子物質は本質的に固形ガンに集積し易いことが知られている(Enhanced Permeability and Retention effect (EPR効果)^{18,19)}。これは、ガンにおいては、VPF (Vascular Permeability Factor)やVEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

などが高発現²⁰⁾、腫瘍部位の血管内皮細胞に作用することで、細胞間隙が広がったり¹⁸⁾、細胞膜透過チャンネル経由の透過作用が亢進し²¹⁾、高分子物質の透過性が亢進することが一因である。一方で、ガンにおいては、リンパ系排出経路が未発達なため、リンパ系による高分子物質の排出が抑制されることもEPR効果を招来する重要な理由である。これら血中循環時間の延長とEPR効果との相乗効果により、高分子ミセルは腫瘍選択的に集積することが可能となる。実際これまでに高分子ミセルを用いたいくつかのDDSにおいて血中での長期滞留性とEPR効果による固形癌への集積性が確認されている²²⁻²⁴⁾。例えば、Doxorubicin(Dox)の場合、静脈注射後15分における血中残留率が1.6%に過ぎなかったが、Doxを内包した高分子ミセルでは、静脈注射後24時間を経過してもなお24.6%が血中に残留していた。また組織への分布に関しても、投与24時間後の癌と正常部位の濃度比は、Dox単体で癌/心臓=1.3、癌/筋肉=1.4とほとんど選択性がなかったのに対し、Dox内包高分子ミセルの場合には、心臓に対し6倍、筋肉に対しては13倍もの高い選択的集積性が認められた^{22,23)}。なお、Dox及びTaxolを内包した高分子ミセル製剤(NK911²⁵⁾及びNK105²⁶⁾)は、現在、国立がんセンター中央病院においてそれぞれ第二相及び第一相臨床試験中である。

3. 光感受性物質のデンドリマー化

デンドリマーは、樹枝状の三次元構造を持つ高分子であるが、分子医薬、遺伝子ベクターの分野でとくに注目を集めている²⁷⁻³¹⁾。デンドリマーは、分子サイズや、機能的表面構造および内核に内包する分子の種類を調整できるという他のベクターと比較して優れた特性を有する。我々は、新しいタイプの光感受性物質(agent)として、光感受性色素(dye)を内包したイオン化デンドリマー型光感受性物質(DP)を開発してきた^{32,33)}。一般に、高い量子収量と有効なエネルギー吸収を得るために、光感受性色素(dye)は大きな π 結合領域を有する必要がある。したがって、光感受性色素(dye)のほとんどは、それらの π - π 相互作用と疎水性により、水性溶媒中では凝集し易く、励起状態で自己失活(エネルギー消光)を来す^{34,35)}。これらの問題を克服する見地からも、DPの構造は非常に有望である。DPは光感受性色素分子が大きな樹枝状構造により覆われ、デンドリマー構造に基づく中心色素分子の凝集抑制効果により、高濃度下においてもエネルギー消光しないという特性を有し、さらに水性溶媒でも高い溶解度を示す^{32,33)}。それが故に、DPは量子効率の良い光感受性物質(agent)として期待される。

4. PDTへの高分子ミセルの応用

我々は、光感受性物質をデンドリマー化(DP)し、さらに高分子ミセル化した新たな薬剤を創生し、PDTに関する実験を行っている。光感受性物質(dye)としてフタロシアニンを用いているが、これは深部治療への適用を念頭に置いた選択である。現在、臨床では光感受性物質(dye)

Fig.2 (a)Chemical structure of ionic dendrimer-based Zn(II)-phthalocyanine.

(b)Formation of DPc/ M via electrostatic assembly of DPcs and PEG-PLL block copolymers.

として一般にフォトリンが使用されているが、その吸収波長は410nm付近に最大のピークがあり、その波長では組織への深達度が浅くなる。そのため、次に大きい吸収波長である630nmを励起波長としてPDTが実施されている。一方、フタロシアニンはフォトリンと異なり、吸収波長のピークを675nmと長波長側に有する。可視から近赤外領域の光は、波長が長いほど組織深部への到達距離は長い。さらに、675nm光ではヘモグロビンによる光吸収も少なくなるため、生体組織への深達度は、630nm光に比し約2倍になると考えられる³⁶⁾。したがって、光感受性物質(dye)としては、フタロシアニンのほうが、フォトリンよりも組織深部の治療において有利であり、臨床の場合においては治療症例の適応拡大にもつながる。

薬剤の合成に関しては、最初にイオン化デンドリマー型フタロシアニン(Dendrimer-based phthalocyanine, DPc)を合成した³⁷⁾(Fig.2(a))。DPcは、中心にZn(II)-フタロシアニンを持ち、その周囲に32個の陰性荷電(COO-)を有する第2世代デンドリマーである。次に、カチオン性のブロック共重合体であるPEG-ポリLリシン(PEG-PLL)^{33,39)}とDPcとを電荷的に等しくなるよう溶液中で混合すると、静電相互作用により、DPcはPLLで内張りされ、PEGを外殻とする高分子ミセル(DPc/M)³⁸⁾が形成される(Fig.2(b))。

我々は、このDPc/MとDPc、及び対照としてスルホン

Fig.3 Differential interference contrast images of morphological change in A549 cells after PDT using DPc/M, DPc or Pc.

酸フタロシアニン (Zn(II)-phthalocyanine tetrasulfonic acid, Pc) を用いて、ヒト肺腺癌細胞 (A549) に対する *in vitro* 及び *in vivo* 実験における効果を検討している。DPc/M を用いて PDT を行うことにより、強力な殺細胞効果が得られている (Table1,2)。Table1 は、使用した薬剤の 50% 細胞発育阻止濃度 (50% inhibitory concentration, IC₅₀) を光の照射強度別に示したもののだが、DPc/M を用いた PDT では、他薬剤 (DPc, Pc) を用いた PDT 群に比べ 1/7 ~ 1/44 の低濃度で殺細胞効果が認められた。さらに、Table2 で示すように、DPc/M を用いた PDT では、光照射直後に約 65% の細胞が死に至っており、迅速な細胞死を誘導することが示された。また、PDT 後の細胞の形態変化を経時的に観察すると (Fig.3)、DPc 及び Pc を用いた PDT では、細胞収縮性の変化を来す一方、DPc/M を用いた PDT の場合では、PDT 直後から細胞膜にブレブの形成を伴う膨張性の変化を来した。

in vivo 実験でも、DPc/M を用いた PDT の場合では、ヌードマウス移植腫瘍 (A549 細胞) において有意な腫瘍増殖抑制効果を示した (Table3)。すなわち、DPc/M を用いた PDT 群における 30 日後の腫瘍体積は、コントロール群のその約半分、DPc 及び Pc を用いた PDT 群に比しても腫瘍増殖を有意に抑制していることが分かる。また、PDT の副作用として問題となる皮膚光線過敏症に関しての予備実験では、ヌードマウスに薬剤投与後白色光照射 (60 J/cm²) を行っても明らかな皮膚変化を認めなかった。

Table1 The 50% inhibitory concentration (IC₅₀) of tested agents in A549 cells under PDT.

		Irradiation dose (J/cm ²)		
		25	50	100
IC ₅₀ (μ M)	DPc/M	0.45	0.16	0.11
	DPc	20.00	5.00	0.74
	Pc	4.34	2.01	1.04

Table2 Cell viability in A549 cells after PDT using tested agents. All data were presented by average $\pm$ SD.

		Time after PDT		
		Immediate aftermath	30 min	270 min
Cell viability (%)	DPc/M	34.62 $\pm$ 4.05	9.37 $\pm$ 1.53	4.22 $\pm$ 1.27
	DPc	50.21 $\pm$ 12.16	24.77 $\pm$ 12.90	4.75 $\pm$ 2.45
	Pc	54.72 $\pm$ 7.37	37.13 $\pm$ 13.08	2.57 $\pm$ 0.65

Table3 Proliferation of tumor in mice after PDT.

All data were presented by average of tumor volume ratio (defined as a ratio of tumor volume at observed days to that at 0 days after PDT) $\pm$ SD.

		Days after PDT (day)			
		7	14	21	30
Tumor volume ratio	Control	2.88 $\pm$ 0.97	6.87 $\pm$ 3.30	11.68 $\pm$ 5.39	21.69 $\pm$ 9.17
	DPc/M	1.55 $\pm$ 0.36	3.53 $\pm$ 0.89	6.07 $\pm$ 1.58	10.83 $\pm$ 3.51
	DPc	2.26 $\pm$ 0.16	5.22 $\pm$ 1.16	9.36 $\pm$ 2.18	18.62 $\pm$ 4.86
	Pc	2.55 $\pm$ 0.34	6.29 $\pm$ 1.75	10.74 $\pm$ 3.76	18.51 $\pm$ 6.75

5. 終わりに

ブロック共重合体の自己会合により形成される高分子ミセルは、ウィルス類似のサイズ (数十ナノメートル) とコア-シェル構造を有し、疎水性化合物だけでなくイオン化合物や金属錯体、遺伝子など様々な薬剤をデリバリーできる普遍的 DDS である。この様な高分子ミセルでは、環境応答能や標的指向能などの様々なインテリジェント機能を付与することができるため、標的組織・細胞内へ効率的なドラッグデリバリーの実現に向けて多くの研究・開発がなされている。今回、光応答型高分子ミセルを新たに作成し、PDT 薬剤として抗ガン作用を検討したところ、優れた腫瘍選択性ならびに高い抗腫瘍効果を示し、副作用としての光過敏症を軽減することができた。現在、その有効性ならびに安全性をさらに多方面から調査しているが、デンドリマー型光感受性色素内包高分子ミセルは、局所集積性と量子収率が高いため、治療だけではなく蛍

光を利用した診断への良い適用ともなり、さらには、ナノサイズ高分子であることから、細胞単位のモニタリング技術への発展としても大いに期待される。

参考文献

- Macdonald IJ., Dougherty TJ.: Basic Principles of photodynamic therapy. *J Porphyrins Phthalocyanines*, 5:105-129, 2001.
- Obana A., Gohto Y., Kaneda K., et al.: Selective occlusion of choroidal neovascularization by photodynamic therapy with a water-soluble photosensitizer, ATX-S10. *Lasers Surg Med*, 24:209-222, 1999.
- Kramer M., Miller JW., Michaud N., et al.: Liposomal benzoporphyrin derivative verteporfin photodynamic therapy. Selective treatment of choroidal neovascularization in monkeys. *Ophthalmology*, 103:427-438, 1996.
- Tang G., Hyman S., Schneider JH., Jr., et al.: Application of photodynamic therapy to the treatment of atherosclerotic plaques. *Neurosurgery*, 32:438-443; discussion 443, 1993.
- Hsiang YN., Crespo MT., Machan LS., et al.: Photodynamic therapy for atherosclerotic stenoses in Yucatan miniswine. *Can J Surg*, 37:148-152, 1994.
- Taillefer J., Brasseur N., van Lier JE., et al.: *In-vitro* and *in-vivo* evaluation of pH-responsive polymeric micelles in a photodynamic cancer therapy model. *J Pharm Pharmacol*, 53:155-166, 2001.
- Shiah JJ., Sun Y., Peterson CM., et al.: Biodistribution of free and N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymer-bound mesochlorin e(6) and adriamycin in nude mice bearing human ovarian carcinoma OVCAR-3 xenografts. *J Control Release*, 61:145-157, 1999.
- Shiah JG., Sun Y., Kopeckova P., et al.: Combination chemotherapy and photodynamic therapy of targetable N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymer-doxorubicin / mesochlorin e(6)-OV-TL 16 antibody immunoconjugates. *J Control Release*, 74:249-253, 2001.
- Fisher AM., Murphree AL., Gomer CJ.: Clinical and preclinical photodynamic therapy. *Lasers Surg Med*, 17:2-31, 1995.
- Konan YN., Gurny R., Allemann E.: State of the art in the delivery of photosensitizers for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B*, 66:89-106, 2002.
- Zhang GD., Harada A., Nishiyama N., et al.: Polyion complex micelles entrapping cationic dendrimer porphyrin: effective photosensitizer for photodynamic therapy of cancer. *J Control Release*, 93:141-150, 2003.
- Kawauchi S., Sato S., Morimoto Y., et al.: Correlation between oxygen consumption and photobleaching during *in vitro* photodynamic treatment with ATX-S10.Na(II) using pulsed light excitation: dependence of pulse repetition rate and irradiation time. *Photochem Photobiol*, 80:216-223, 2004.
- Kato H., Furukawa K., Sato M., et al.: Phase II clinical study of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 and diode laser for early superficial squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*, 42:103-111, 2003.
- Sibata CH., Colussi VC., Oleinick NL., et al.: Photodynamic therapy in oncology. *Expert Opin Pharmacother*, 2:917-927, 2001.
- Aveline BM., Hasan T., Redmond RW.: The effects of aggregation, protein binding and cellular incorporation on the photophysical properties of benzoporphyrin derivative monoacid ring A (BPDMA). *J Photochem Photobiol B*, 30:161-169, 1995.
- Seymour LW., Duncan R., Strohm J., et al.: Effect of molecular weight (Mw) of N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymers on body distribution and rate of excretion after subcutaneous, intraperitoneal, and intravenous administration to rats. *J Biomed Mater Res*, 21:1341-1358, 1987.
- Litzinger DC., Buiting AM., van Rooijen N., et al.: Effect of liposome size on the circulation time and intraorgan distribution of amphipathic poly(ethylene glycol)-containing liposomes. *Biochim Biophys Acta*, 1190:99-107, 1994.
- Matsumura Y., Maeda H.: A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumor tropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer Res*, 46:6387-6392, 1986.
- Maeda H., Seymour LW., Miyamoto Y.: Conjugates of anticancer agents and polymers: advantages of macromolecular therapeutics *in vivo*. *Bioconjug Chem*, 3:351-362, 1992.
- Dvorak HF., Brown LF., Detmar M., et al.: Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol*, 146:1029-1039, 1995.
- Kohn S., Nagy JA., Dvorak HF., et al.: Pathways of macromolecular tracer transport across venules and small veins. Structural basis for the hyperpermeability of tumor blood vessels. *Lab Invest*, 67:596-607, 1992.
- Yokoyama M., Okano T., Sakurai Y., et al.: Selective delivery of adriamycin to a solid tumor using a polymeric micelle carrier system. *J Drug Target*, 7:171-186, 1999.
- Nakanishi T., Fukushima S., Okamoto K., et al.: Development of the polymer micelle carrier system for doxorubicin. *J Control Release*, 74:295-302, 2001.
- Nishiyama N., Okazaki S., Cabral H., et al.: Novel cisplatin-incorporated polymeric micelles can eradicate solid tumors in mice. *Cancer Res*, 63:8977-8983, 2003.
- Matsumura Y., Hamaguchi T., Ura T., et al.: Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of NK911, a micelle-encapsulated doxorubicin. *Br J Cancer*, 91:1775-1781, 2004.
- Hamaguchi T., Matsumura Y., Suzuki M., et al.: NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation, can extend *in vivo* antitumor activity and reduce the neurotoxicity of paclitaxel. *Br J Cancer*, 92:1240-1246, 2005.
- Alivisatos AP.: Less is more in medicine. *Sci Am*, 285:66-73, 2001.
- Bielinska A., Kukowska-Latallo JF., Johnson J., et al.: Regulation of *in vitro* gene expression using antisense oligonucleotides or antisense expression plasmids transfected using starburst PAMAM dendrimers. *Nucleic Acids Res*, 24:2176-2182, 1996.
- Kukowska-Latallo JF., Bielinska AU., Johnson J., et al.: Efficient transfer of genetic material into mammalian cells using Starburst polyamidoamine dendrimers. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93:4897-4902, 1996.
- Malik N., Wiwattanapatapee R., Klopsch R., et al.: Dendrimers: relationship between structure and biocompatibility *in vitro*, and preliminary studies on the biodistribution of 125I-labelled polyamidoamine dendrimers *in vivo*. *J Control Release*, 65:133-148, 2000.
- Wang D., Kopeckova JP., Minko T., et al.: Synthesis of starlike N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymers: potential drug carriers. *Biomacromolecules*, 1:313-319, 2000.
- Nishiyama N., Stapert HR., Zhang GD., et al.: Light-harvesting ionic dendrimer porphyrins as new photosensitizers for photodynamic therapy. *Bioconjug Chem*, 14:58-66, 2003.

- 33) Jang WD., Nishiyama N., Zhang GD., et al.: Supramolecular nanocarrier of anionic dendrimer porphyrins with cationic block copolymers modified with polyethylene glycol to enhance intracellular photodynamic efficacy. *Angew Chem Int Ed Engl*, 44:419-423, 2005.
- 34) Sato T., Jiang DL., Aida T.: A blue-luminescent dendritic rod: poly(phenyleneethynylene) within a light-harvesting dendritic envelope. *J Am Chem Soc*, 121:10658-10659, 1999.
- 35) Gerhardt SA., Lewis JW., Kliger DS., et al.: Effect of micelles on oxygen-quenching processes of triplet-state para-substituted tetraphenylporphyrin photosensitizers. *J Phys Chem, A* 107 : 2763-2767, 2003.
- 36) Brasseur N., Ouellet R., La Madeleine C., et al.: Water-soluble aluminium phthalocyanine-polymer conjugates for PDT: photodynamic activities and pharmacokinetics in tumour-bearing mice. *Br J Cancer*, 80:1533-1541, 1999.
- 37) Ng ACH., Li X., Ng DKP.: Synthesis and photophysical properties of nonaggregated phthalocyanines bearing dendritic substituents. *Macromolecules*, 32:5292-5298, 1999.
- 38) Harada A., Kataoka K.: Chain length recognition: core-shell supramolecular assembly from oppositely charged block copolymers. *Science*, 283:65-67, 1999.
- 39) Harada A., Kataoka K.: Formation of Polyion Complex Micelles in an Aqueous Milieu from a Pair of Oppositely-Charged Block Copolymers with Poly(ethylene glycol)Segments. *Macromolecules*, 28:5294-5299, 1995.

著者紹介

中岸 義典 (Yoshinori Nakagishi)

1996年防衛医科大学校卒業。2年間の初任実務研修終了後、同校外科学第2講座入局。陸自第2師団(旭川)、防衛医大病院専門研修、陸自東方衛生隊(朝霞)勤務を経て、2003年防衛医科大学校医学研究科(医用電子工学講座)に入校。入

校以来、高分子ミセルのPDTへの応用について研究に従事。陸上自衛隊医官。日本外科学会専門医。平成17年度日本レーザー医学会総会賞受賞。