

全身投与によってリンパ節転移を標的する高分子ミセル型ナノキャリア
：QOL向上を実現する革新的な治療法

1. 発表者：オラシオ カブラル

(東京大学 大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻 准教授)

三浦 裕

(東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター臨床医工学部門 助教)

片岡 一則

(東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻／

同大学院医学系研究科疾患生命工学センター臨床医工学部門 教授)

2. 発表のポイント

- ◆ リンパ節転移を標的とした全身投与によるドラッグデリバリーシステム (DDS) に初めて成功した。
- ◆ 高分子ミセル型ナノキャリアのサイズを50nm以下に制御することで、はじめてリンパ節転移が標的可能となることを見出した。
- ◆ 本研究で見出された DDS 戦略は、がんの再発を抑え、患者の生存期間を伸ばす保存療法として有用である。

3. 発表概要：

リンパ節転移は、既存の治療法では根治が極めて困難である悪性腫瘍のひとつである。また、リンパ節転移に対して効率よく薬剤を届ける方法はこれまで見出されていない。今回、東京大学大学院工学系研究科の片岡一則教授らの研究グループは、白金制がん剤を内包した高分子ミセル型ナノキャリアの粒径を 50nm 以下に制御することによって、全身投与にてリンパ節転移を治療できるドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発に成功した。研究では白金制がん剤を内包した粒径 30nm、70nm のナノキャリア、臨床的に用いられている粒径 80nm のドキシル[®] (ドキシソルビシン内包リポソーム) を比較検討した。その結果、粒径 30nm のナノキャリアのみが有意にリンパ節転移巣内の血管を透過し、さらに転移巣の深部へ浸透することが判明した。この発見は、リンパ節転移を治療するナノ DDS の設計にサイズ制御の要素が重要であることを示した初めての例である。これらの知見がリンパ節転移に対する保存療法の発展に役立つことが期待される。

4. 発表内容：

【研究の背景】

リンパ節への転移は多くのがんにおいて頻繁におこる臨床事象であり、がんを扱う上で最大の問題となっている。外科治療や放射線治療はリンパ節転移に対する一般的な治療法であるが、これらの方法はリンパ浮腫や苦痛・長期入院といった患者への負担増に加えて微小転移によって再発が起きてしまうという問題もある。現在、医療現場に於けるリンパ節転移への薬剤治療はリンパ内投与や局所投与によって行われている。しかし、これらの投与方法では限界が散見される。すなわち、①リンパの排出が予測不可能や不均一である場合、②複数のリンパ節に転移が起きている場合、③複数のリンパ節に排出がされている場合、④原発巣が不明である場合、⑤リンパ管が閉塞している場合、⑥手術部位から離れたリンパ節に転移がある場合などに問題が生じる。一方、全身投与による化学療法はリンパ節転移に対して一定の効果をえられるものの、治療薬の病巣への到達が難しいことや到達後に短時間しか転移巣に残ってられないことから投与量を増やす必要があり、用量制限毒性の危険性が高まる。また、投与量を抑えるとがんの再発や治療抵抗性が生じる要因となってしまう恐れがある。そのため、リンパ節転移を直接の標的とした有用な薬剤送達システム開発が求められていた。

がんへの選択性と副作用の低減が期待される全身投与型の DDS 薬剤では、血管を介してリンパ節転移を標的できる可能性を有している。さらに、全身投与された DDS 薬剤は体内のすべてのリンパ節転移に対して均等に薬物を送達できると考えられる。しかしながら、これまでの DDS 薬剤ではマクロファージによる取り込みや正常リンパ節への集積などを制御することが困難であったため、リンパ節転移を標的とした全身投与型の DDS 薬剤の開発は未達の領域となっていた。

【研究内容・成果】

東京大学大学院工学系研究科の片岡一則教授らの研究チームは薬剤を内包した疎水性の中核と親水性の殻をもった高分子ミセル型ナノキャリアの開発を行っている。このようなナノキャリアは、血中での長い滞留性、固形がんへの効果的な集積性と浸透性等の特徴を有している。また、本研究のナノキャリアの一部は、現在、臨床試験に進んでおり、多くのがんに対する有効性と副作用の低減が確認されている。

今回の研究では、現在臨床試験中である制がん剤オキサリプラチンを内包した粒径 30nm と 70nm のナノキャリアを用いて、そのリンパ節転移の標的能力を悪性黒色腫のマウスモデルを対象に調査した。また、同様のリンパ節転移への標的能力について、現在、臨床応用されている DDS 薬剤であるドキシソルビシン内包リポソーム（ドキシル[®]）と比較した。その結果、30nm のナノキャリアのみが静脈投与後に選択的にリンパ節転移に集積することが確認された。また、転移巣を有するリンパ節におけるナノキャリアの挙動を生体内顕微鏡を用いてリアルタイムで可視化して観察を行ったところ、ドキシル[®]や 70nm のナノキャリアは転移に侵入できず外縁に残ってしまうのに対し、30nm のナノキャリアは血管から転移巣に侵入してリンパ節内のがん細胞を破壊することができることが確認された。すなわち、投与された 30nm のナノキャリアは効果的にリンパ節内の転移巣へ集積し、転移がんの成長を抑制していることが示された。

【研究成果の新規性・重要性】

本研究では、全身投与された高分子ミセル型ナノキャリアが血管を介したルートでもリンパ節転移巣へ集積することが確認された。その際、ナノキャリアのサイズが重要な要素となっており、これまで臨床現場で使用されてきたドキシル[®]（粒径

80nm) や 70nm のナノキャリアは転移部位に浸透できないという知見がもたらされた。一方、30nm のナノキャリアは転移をもったリンパ節への選択的な集積性や高い治療効果を示し、リンパ節のがんにおける非侵襲的な治療への応用が期待される。高分子ミセル型ナノキャリアの全身投与によってリンパ節転移を標的することは、局所投与による治療と比べると多くの利点を有する。すなわち、局所投与においては侵襲的な治療や複数回投与が必要であるのに対し、ナノキャリアの静脈投与は非侵襲的な治療方法として患者への負担を低減しながら十分に効果を発揮できる可能性がある。また、本研究の高分子ミセル型ナノキャリアは、体内にリンパ節転移が複数ある場合でも転移がんを選択的に標的することが可能である。本研究で見出された治療法が医療の場に於いて利用されることによって、がんの再発抑制と生存期間の延長、QOL の向上が期待される。

5. 発表雑誌：

雑誌名：ACS Nano（オンライン発行 2015 年 4 月 16 日）

論文タイトル：Systemic Targeting of Lymph Node Metastasis through the Blood Vascular System by Using Size-Controlled Nanocarriers

著者：Horacio Cabral, Jun Makino, Yu Matsumoto, Peng Mi, Hailiang Wu, Takahiro Nomoto, Kazuko Toh, Naoki Yamada, Yuriko Higuchi, Satoshi Konishi, Mitsunobu R. Kano, Hiroshi Nishihara, Yutaka Miura, Nobuhiro Nishiyama, and Kazunori Kataoka*

DOI 番号：10.1021/nn5070259

アブストラクト URL：<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/nn5070259>

[ACS Nano について：]

ACS Nano は、2007 年に創刊された米国化学会発行のナノテクノロジー専門誌であり、インパクトの大きい論文が数多く発表されています。ナノサイエンス・ナノテクノロジーの分野では世界トップクラスの学術誌として、高いインパクト・ファクターを獲得しています (IF=12.033)。

参考 URL：ACS Nano (<http://pubs.acs.org/journal/ancac3>)

6. 問い合わせ先：

【研究内容に関する事項】

東京大学 大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻
准教授 Horacio Cabral（オラシオ カブラル）

東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻／大学院医学系研究科疾患生命工学センター臨床医工学部門
教授 片岡 一則

【その他に関する事項】

公益財団法人 川崎市産業振興財団COINS支援事務局
松枝 温子

7. 用語解説：

*1 高分子ミセル

親水性ポリマー（ポリエチレングリコール:PEGなど）と疎水性や電荷をコントロールした機能性ポリマー（ポリアミノ酸誘導体など）の2つのブロックから成るブロック共重合体を用い、この自己会合により形成されるナノ粒子。薬剤や核酸を内包可能で、周囲が親水性ポリマーの外殻で覆われた2層構造を有している。

*2 ドラッグデリバリーシステム（DDS）

薬物送達システム。薬（核酸医薬を含む）の効果を上げ、副作用を減らすために、ターゲットとなる細胞や組織に効率的に薬を到達させ、必要量をタイミングよく放出させるシステム。

*4 用量制限毒性

医薬品の使用量に関する基準のひとつである。薬物の投与により人（患者）が耐えられない毒性が現れる用量を最大耐量とし、これ以上の投与量を増やすことができない理由となる毒性のことを用量制限毒性という。

*3 リンパ節転移

体内ではリンパ管及びリンパ節のネットワークを形成しており、体内組織の水分や老廃物、ウイルスやバクテリアを集めている。リンパ節転移とは、腫瘍細胞がその発生した部位（原発巣）からリンパ系を介してリンパ節まで拡散し、他の組織でがんを形成することである。通常、がんの近傍にあるリンパ節に形成されることが多いが、遠隔部位にあるリンパ節に形成されることもある。