

「ナノ DDS で難治膵臓がんの標的治療に成功：効果を遺伝子改変マウス (自然発症膵がんマウス) で実証」

1. 発表者： 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/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. 発表概要：

がんの新しい治療法の開発においては、動物モデルから実際の患者さんに至るトランスレーションにおける効果の見極めが極めて重要となります。現在まで、新規薬剤の効能の試験においては、皮下移植腫瘍が広く用いられていますが、このようなモデルは、的確にヒトのがんの状態を再現していないということが指摘されています。がん細胞の同所移植腫瘍 (例えば、膵がん細胞を膵臓に移植して形成された固形がん) も評価系として使用されていますが、実際のヒトのがんの状態を反映するモデルとは必ずしも言えないのが現状です。このような背景において、近年、遺伝子改変の手法を用いてヒトと同様に自然にがんを発症するマウスが創出され、利用できるようになってきました。このマウスでの効果判定がヒトでの有効性を確認する時の決め手となりつつあります。

近年、ドラッグデリバリーシステム (DDS) *1を利用したがん標的治療は、抗がん剤などの薬剤をがん組織に選択的に送達することによって、副作用を示すことなく優れた治療効果をもたらす画期的ながん治療法として注目されています。DDSの固形がんへの集積メカニズムは、腫瘍における血管壁の透過性亢進と未発達なリンパ系の構築に基づく Enhanced Permeability and Retention (EPR)効果により説明されていますが、これまで自然発症固形がんにおいてEPR効果に基づくDDSの有効性を実証した例はありませんでした。

そこで本研究では、難治がんとして知られる膵がんを自然発生する遺伝子改変マウスを用いて、精密設計高分子材料の自己組織化により形成されるナノキャリア (高分子ミセル*2) の有効性を検証しました。その結果、白金抗がん剤を内包した高分子ミセルは、自然発生膵がんの効果的に集積し、優れた治療効果をもたらすことが明らかになりました。特に、治療実験において、白金抗がん剤内包ミセルは、フリーの白金抗がん剤では抑制効果が見られなかった肝臓や小腸への転移やがん性腹水を完全に抑制し、マウスの生存期間を大幅に延長させることが明らかになりました (フリーの白金抗がん剤治療での 70 日後のマウス生存率は 20%以下でしたが、抗がん剤内包ミセルによる治療では全匹生存)。さらに、白金抗がん剤内包ミセルの膵がんに対する治療効果は、血中の腫瘍マーカー(CA19-9)の減少からも確認されています。

現在、この白金錯体抗がん剤内包ミセルは実際に膵がんの患者さんを対象とする臨床試験が行われています。延命効果が約 3ヶ月の従来の標準薬物治療に比較して、ミセル投与群では 1年を超えて生存する例が出てきており、今回の結果はこの臨床での効果を科学的に立証するものとして、非常に大きな意義を有しています。膵がんは、有効な診断・治療法が確立されて

おらず、5年生存率が最も低いことから“難治がんのなかの難治がん”として知られていますが、本研究成果は膵がんに対する画期的な治療法の実現に繋がるものと期待されます。

3. 発表雑誌：

雑誌名：Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America(PNAS) (米国科学アカデミー紀要) オンライン発行 6月24日

[PNASについて]

PNASは、1914年に創刊された米国科学アカデミー発行の機関誌であり、自然科学全領域を対象とし、特に生物科学・医学の分野でインパクトの大きい論文が数多く発表されています。総合学術雑誌として、ネイチャー、サイエンスと並び重要であると考えられており、ノーベル賞受賞者を含む米国科学アカデミー会員が編集委員を務めています。

参考URL：PNAS (<http://www.pnas.org>)

論文タイトル：Targeted therapy of spontaneous murine pancreatic tumors by polymeric micelles prolongs survival and prevents peritoneal metastasis.

著者：H. Cabral, M. Murakami, H. Hojo, Y. Terada, M. R. Kano, U.-I. Chung, N. Nishiyama and K. Kataoka

アブストラクトURL：

<http://www.pnas.org/content/early/2013/06/25/1301348110.full.pdf+html?with-ds=yes>

4. 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・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

TEL：03-5841-7138

E-mail：kataoka@bmw.t.u-tokyo.ac.jp

東京工業大学・資源化学研究所・高分子材料部門

教授 西山 伸宏

TEL：080-5693-4655

E-mail：nishiyama@res.titech.ac.jp

【その他に関する事項】

科学技術振興機構ナノバイオフィースト支援事務局

鈴木 真由子

TEL：03-5841-8692、FAX：03-5841-1510

E-mail：jimukyoku@nanobiof.t.u-tokyo.ac.jp

5. 用語解説： (※ 解説が必要な用語がございましたら記載ください)

*1 DDS

Drug Delivery System の略で、薬物送達システムと訳される。薬の効果を上げ、副作用を減らすために、ターゲットとなる細胞や組織だけに薬を到達させ、必要量をタイミングよく放出させるシステム。

*2 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の自己会合により形成されるナノ粒子。薬剤を内包した内核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。高分子ミセル型 DDS は、東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻/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の片岡一則教授の研究グループによって世界に先駆けて開発され、現在までに、4種類の製剤が国内外で臨床治験に進んでいる。なかでも第3相治験中のパクリタキセル内包ミセルは数年以内の実用化が期待されている。

6. 添付資料：

