

Nano Bio *f*

ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション

特集

実用化に近づいた ナノDDS

VOL.2

OCTOBER 2011

Contents

- 2 **FIRSTを語る**
松村保広・佐賀恒夫・中西健
「ナノバイオファースト・プロジェクトで進める、
がんの診断・治療のための『ナノDDSの創成』」
- 6 **研究者に聞く**
片岡一則
「高分子ミセルを組み合わせた、抗がん剤のDDSで
治療成績とQOLの向上を目指す」
- 8 **研究トピックス**
サブテーマⅡ
宮田完二郎・R. James CHRISTIE
「機能性高分子の精密設計に立脚した核酸デリバリーキャリアの開発」
青木伊知男・佐賀 恒夫
「高磁場MRIによるイメージング技術と共同利用体制について」
- 12 **ナノバイオ研究を社会へ**
安西智宏
「ナノ低侵襲治療システムの創成における開発戦略とは？」
畑中綾子
「i・USAGE (アイ・ユースージ) ナノバイオ研究で未来の生活を支える」
- 14 **若手研究者から**
安楽泰孝
「Nano-PICsomeを用いた汎用性の高いDDSデバイスの構築」
渡邊秀美代
「PEG-ポリ-L-リシン/siRNA から成るPICナノキャリアに基づく
siRNA キャリアの開発」
- 15 **Information**
トピックス／全体会議報告
- 16 **編集後記**

図：高磁場7テスラMRIによる高空間分解能でのラット脳の *in vivo* 画像(一つのピクセルが、75 μm)。海馬や皮質の層構造を観察するために、機能性を持つマンガン造影剤を投与した。集積性を付与した造影剤と、高磁場MRIの高い空間分解能や機能画像を組み合わせることで、生体における新しい診断や研究手法、あるいは、次世代の高精度治療法の開発に繋がることを期待できる。

FIRSTを語る

ナノバイオフィースト・プロジェクトで進める、がんの診断・治療のための「ナノDDSの創成」

内閣府の最先端研究開発支援プログラム（FIRSTプログラム）「ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション」プロジェクトで、高分子ミセル（ブロック共重合体の自己会合により形成され、内核-外殻構造を有するナノ粒子。詳細は6ページ）を用いる「ナノDDS (drug delivery system) の創成」は大きなテーマとなっている。このテーマの研究を担う、独立行政法人 国立がん研究センター 東病院 臨床開発センターの松村保広部長、日本化薬株式会社 医薬事業本部 医薬開発本部 開発企画室 ミセル製剤開発推進担当の中西健氏、独立行政法人 放射線医学総合研究所（放医研）分子イメージング研究センター 分子病態イメージング研究プログラムの佐賀恒夫プログラムリーダーの3人が研究の進捗状況、ナノDDSの将来像などを語り合った。

松村保広
Yasuhiko MATSUMURA

佐賀恒夫
Tsuneo SAGA

中西健
Takeshi NAKANISHI

独立行政法人 国立がん研究センター東病院
臨床開発センター がん治療開発部 部長

1981年熊本大学医学部卒業後、同大学医学部附属病院第一外科に入局。済生会熊本病院、九州記念病院に勤務後、同大学大学院医学薬学研究部博士課程入学、88年医学博士。89年に米国マウントサイナイ医科大腫瘍内科留学。90年には英国オックスフォード大学ナフィールド病理ポストドクトラルフェロー、93年同上級臨床リサーチサイエンティスト。94年から国立がんセンター中央病院に勤務し、02年から国立がんセンター研究所支所がん治療開発部部長、05年から組織改変により現職。専門は、がん化学療法、中でも第2世代のDDS製剤や新規の抗体療法の開発、がん早期発見法の開発。

独立行政法人 放射線医学総合研究所
分子イメージング研究センター
分子病態イメージング研究プログラム
プログラムリーダー

1991年京都大学大学院医学研究科博士課程修了。医学博士。米国NIH客員研究員、倉敷中央病院放射線科医長、京都大学医学部附属病院放射線部助手、京都大学大学院医学研究科核医学・画像診断学講師、同助教授を経て、2006年から独立行政法人 放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センターにて腫瘍イメージング研究を行う。専門は画像診断学、がんの分子イメージング、放射性標識抗体を用いたがんのイメージング・治療など。

日本化薬株式会社 医薬事業本部
医薬開発本部 開発企画室
ミセル製剤開発推進担当

1990年東京工業大学総合理工学研究科修士課程修了。1990年日本化薬株式会社に入社後、新規植物アルカロイド抗がん剤、高分子ミセル型抗がん剤の研究に従事し、2002年に植物アルカロイド抗がん剤の研究により理学博士号を取得。2011年6月より現職となり、高分子ミセル型抗がん剤の開発促進を職務とする。ナノバイオ・ファーストでは高分子ミセル型抗がん剤の実用化促進と新規ミセル製剤の研究を担当している。

高分子ミセルを標識し、体内動態を可視化するのが目標

—— まず、現在のお仕事、ナノバイオフィーストでの役割をご紹介します。

松村：ナノテクノロジーを使った高分子ミセル製剤を中心に、抗がん剤の臨床試験を担当しています。日本化薬とともに開発中のパクリタキセル(タキソール®)を内包させた高分子ミセル製剤は、現在、日本で臨床第Ⅱ相試験が終わり、ここ1年くらいの間に第Ⅲ相試験を始める予定です。また、シスプラチン(ランダ®)内包のものは台湾で第Ⅰ相試験が終わっており、頭頸部腫瘍をターゲットに第Ⅱ相試験に入るべく、日本のほかの医師とともにプロトコル決定に参加します。

中西：私はパクリタキセルとカンプトテシン誘導体の高分子ミセル製剤を担当しています。弊社で高分子ミセル製剤の研究がスタートしたのは1991年からで、今、承認後の発売に向けて、各部署、工場などのコーディネートを始めています。

佐賀：核医学専門医で、放医研で臨床PET (positron emission tomography、ポジトロン断層法) 研究を行っています。PETで用いるがんの性質を見るプローブとしてはFDG (フルオロデオキシグルコース) が最も普及していますが、それ以外のプローブの早期臨床研究が仕事です。ナノバイオフィーストでは高分子ミセルを放射性核種^{*1}で標識して動態を見るのが役割です。

—— 高分子ミセルによるDDSのイメージングには、どんな印象をお持ちでしょうか。

佐賀：これまで低分子量の薬剤を研究してきましたが、高分子ミセルは初めて扱うことになります。例えば、FDGは注射後1時間後には、がんを集積し、画像を見ることができます。まだ高分子ミセルでどうなるかわからないのですが、分子量15万くらいの抗体に放射性核種を付けてプローブに使った場合、抗体の動態が遅いために、コントラストの良い画像が得られるまでに4～5日かかります。また、プローブからは放射線が出続けていますので、投与するプローブの量の調整も課題になりますね。高分子ミセルの動態の特徴を知り、イメージングの至適時期を見極め、それに見合った半減期の放射性核種でミセルを標識する必要があります。現在、私たちが放医研で使っている大型サイクロトロン(円形加速器)で作れる放射性核種は半減期4日くらいまでですが、場合によってはさらに半減期の

長い放射性核種を使用する必要があります。

松村：このプロジェクトではナノDDSを治療と診断の両方に使うことが目標ですが、治療薬は患部に長く留めることで効果が出る場合が多く、一方で、診断用に使うなら腫瘍のコントラストをつける必要があります。悩ましいところです。

佐賀：高分子ミセルを標識して、がんが集まっていることが証明できれば、その技術が臨床現場で使われるところまで進むかどうかは別にして、重要なデータにはなりません。まずはそこまでを達成するのが目標です。

薬をDDS化することで患者さんにも医療経済にもメリットがある

——がんの化学療法^{*2}の現状に関して、どのようにお考えでしょうか。

松村：分子標的薬^{*3}ばかりが目立って、国立がん研究センターでも研究倫理審査委員会(IRB)で検討される新薬候補の約8割が分子標的薬で、しかもほとんどが外国の製薬会社の製品です。分子標的薬は高額で、現状では、患者さんは高額療養費制度は使えるものの、1カ月50～100万円程度の自己負担が必要で、延命効果は3カ月程度です。もちろん効果が続いて、もっと長生きできる人もいますが、この状況が続くと日本の健康保険制度は破綻します。日本で1カ月約60万円する肝臓がんの分子標的薬ソラフェニブ(ネクサバル®)は英国NICE(National Institute for Health and Clinical Excellence、英国国立医療技術評価機構)^{*4}は承認したものの健康保険の適応にはしませんでした。つまり、使用する場合は自由診療になります。これも一つの考え方です。外科手術や放射線治療の目的は治癒ですが、全身に広がったがんでは化学療法ではなく、その目的は延命になります。慢性骨髄性白血病の分子標的薬イマチニブ(グリベック®)はよく効く分子標的薬の代表例ですが、それでも耐性が出てきます。分子標的薬では骨髄毒性などの従来の抗がん剤の副作用が少ない一方で、出血や間質性肺炎のようなコントロールしにくい、つまり分子標的薬による治療を止めざるを得ない副作用が出ます。早期がんと進行がん、血液がんと固形がんを分けて、化学療法を見直し、戦略を立てないといけないと考えています。

中西：これまでよく使われている抗がん剤も分子標的薬もある分子を標的にしているわけで、開発の最初から特定の分子をターゲットにしていたかどうかの違いなので

はないでしょうか。そういう意味では分子標的薬の評価が高すぎるようにも思います。これまでの抗がん剤をDDS化して、より効果を上げ、副作用を減らすことで、抗がん剤を使いやすくすることが私たちの仕事です。



松村：抗がん剤のDDS化の最大のメリットとしては、副作用対策費が減ることが挙げられます。吐き気などの副作用を抑える薬の処方量が少なくなり、入院で行ってきた化学療法がこれまで以上に外来化学療法に移行します。パクリタキセルをアルブミンによってDDS化したアブラキサソ®はパクリタキセル製剤の約2.5倍の価格ですが、よく効いた患者さんの払う医療費はパクリタキセル製剤よりも安くなるという計算があります。パクリタキセルの高分子ミセル製剤はさらに神経毒性が弱く、患者さんにも医療経済にも貢献すると予想しています。製薬会社の側では、承認に向けて、このようなメリットを担当機関へ説得していくことが大事ですね。日本のPMDA(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)もそういう情報を待っていると思います。

中西：開発品のメリットを説得することの重要性を実感しています。これからもがんばって進めていきたいと思います。

佐賀：放射線やイメージングを扱う立場から見れば、分子標

的薬の開発が進み、抗体を使った放射線治療やイメージングの研究も進展しました。つまり、分子を標的にして放射線核種も腫瘍に持って行けるので、 β 線や α 線を腫瘍の中に入れて治療できる可能性が出てきました。実際、リンパ腫には β 線の抗体治療薬ができています。ただ、抗体は大きくて、固形がんに入りにくい。今後、微小転移や術後に残ったがんの放射線治療には使えると考えています。ただ、それを証明するケース・コントロール・スタディ(症例対照研究)を設計するのが課題です。もうひとつ、診断では、転移の可能性が高い人、薬の副作用が出やすい人をイメージングできるようになればいい。

松村：佐賀先生が考えていらっしゃる方向に進むと思いますよ。がん細胞は周囲に間質があり、そこが薬をブロックするために抗がん剤や分子標的薬の効きが悪いことがわかっています。ですので、私は今、がん細胞そのものではなく、間質に集積する抗体を研究しています。がん細胞のすぐ近くから、その抗体を付けた抗がん剤を放出させるのです。高分子ミセルとのハイブリッドも考えています。抗体とリポソームの組み合わせはすでにありますから。

中西：抗体には物質を導く機能があるので、抗体やそのフラグメントを放射線イメージングやほかの医薬品に付けられます。DDSの可能性が広がりますね。

松村：がんの診断や治療で大きな鍵になるのがフィブリンです。がんの浸潤は、周囲の組織を溶かすということで、血管があれば出血し、そこで血液凝固が起きます。脳腫瘍、膵がん、胃がんのような難治性で浸潤性の高いがんほど静脈血栓症の患者さんが増えることが多いの臨床データから明らかです。無症候性で凝固異常(フィブリンの増加)が起こるのはがんだけの特徴なので、それをつかむ抗体を作っていて、いずれPETやMRI(magnetic resonance imaging、磁気共鳴画像法)での画像診断や血液検査で簡便に測る方法ができればと考えています。

佐賀：悪性度もわかりますね。がんは一塊の組織の中でも性質が不均一ですから、そういう診断ができれば、浸潤しやすいところを大きく切除することができます。化学療法を併用してもいいですし。

プロジェクトを通じて、診断・治療やイメージングの可能性を広げる

—ナノバイオフィーストで達成する目標や、DDSの将来像はいかがでしょうか。

佐賀：DDSの過程をイメージングで見る技術を開発して、想定した通りに血中に滞留していることを証明するのが目標ですが、将来的には、投与前にこのタイプのがんはDDS製剤が効きにくいと予測できるようになるかもしれません。もうひとつはDDSをイメージング剤のデリバリーに使い、MRIやPETの感度を上げることです。DDSのイメージングを通じて、患者さんに安心感を与えられます。放射性核種ではなく、光のオンオフでDDS製剤の動態や機能を見ることができ、可能性もあります。

松村：これまで開発のスピードは速くはなかったのですが、少なくともプロジェクトの期間中に大規模試験をいくつか走らせて、臨床的なアウトカムを出すのが希望です。最初のスピードが大事で、その後は第2世代、第3世代が出ると思います。

中西：DDSによって抗がん剤が持つポテンシャルをもっと出せる工夫をして、DDS製剤が魅力的だと伝えられるデータや説明を用意するはいけませんね。PMDAともより積極的に連絡を取っていきます。医薬品として承認されることがこのプロジェクトの成功であり、うちの会社の責務ですから。



佐賀：これまでの低分子薬とは違うタイプの薬剤を、しかも工学部の研究者の方たちと研究できるのは大きな経験になります。イメージングとナノテクノロジーの合体に期待しています。まずは動き出したところで、結果と方向を見極めながら、前へ前へと進んでいきたいと思っています。

(聞き手：サイエンライター 小島あゆみ)



用語解説

* 1 放射性核種

過剰なエネルギーを自然に放射線として放出し、ほかの安定した原子核を持つ同位体に変わる。

* 2 化学療法

薬物療法の中でも、とくに化学物質の毒性を用いて治療する方法を指す。本来は広く感染症やがんなどの領域の化学療法を含めていたが、最近では、がんの化学療法を指す場合が多い。がんの化学療法は、手術、放射線療法とともに、がんの三大治療法の一つ。

* 3 分子標的薬

がん細胞に特異的な分子を標的として作用するように設計された薬。抗がん剤と比べて効果が高く、副作用が少ないことが期待され、薬価も高く設定された。がんの薬物療法としては、化学療法の一つとして扱われる場合と化学療法とは区別して使われる場合がある。

* 4 英国NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence、英国国立医療技術評価機構)

NHS (National Health Service、国民医療制度) 内に設立された独立組織で、治療薬などの承認、保険適応の範囲の決定、医療経済的効果の検証、科学的根拠に基づく診療ガイドラインの作成などを行っている。

研究者に聞く

高分子ミセルを組み合わせた、抗がん剤のDDSで治療成績とQOLの向上を目指す

医薬品開発の大きなテーマになっているDDS。ナノバイオフィーストでは、ナノバイオテクノロジーを使ったDDSや医療システムの研究をテーマに掲げている。DDSのキャリアとして有望視される高分子ミセルの開発者で、ナノバイオフィーストの中心研究者である片岡一則教授に、現在の研究の進捗状況や将来展望を聞く。

片岡 一則

Kazunori KATAOKA

ナノバイオフィースト 中心研究者

東京大学大学院工学系研究科 マテリアル工学専攻 教授

東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター

臨床工学部門 教授 (兼任)



日本、台湾、ヨーロッパで臨床試験が進行中

片岡一則教授が開発した高分子ミセルに抗がん剤を内包させたDDS製剤が一步ずつ実用に近づいている。

現在、日本では、パクリタキセル内包高分子ミセル製剤が臨床第Ⅱ相試験を終え、乳がんと胃がんをターゲットとして1年以内に第Ⅲ相試験に入るべく、プロトコルを検討中だ。また、シスプラチン内包高分子ミセル製剤は台湾とシンガポールで、SN38イリノテカン誘導体が米国で、それぞれ臨床第Ⅱ相試験が行われている。英国とフランスではダッハプラチン内包高分子ミセル製剤の第Ⅰ相試験が始まった。

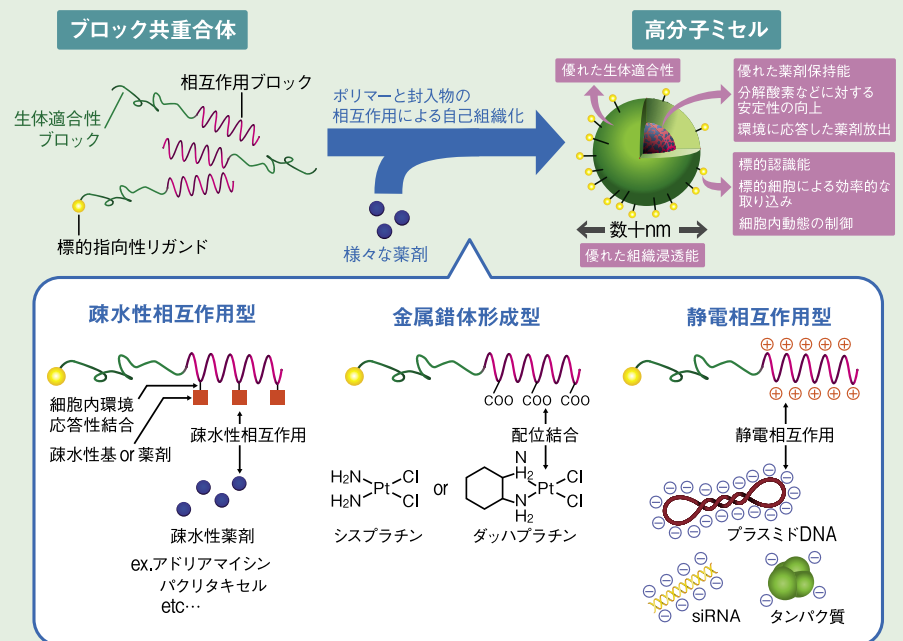
使用している高分子ミセルは粒径が数十nmで、外側がポリエチレングリコール、内側がポリアミノ酸であることに変わりはないが、薬を内包させる方法はそれぞれ異なる(図-1)。「高分子は精密設計が可能で、薬剤などの送達したい分子の性質や用いる環境に合わせ、静電相互作用、疎水性相互作用、あるいは配位結合などの分子間力を用いて、全体として安定した集合体を形成することができる」と片岡教授は解説する。高分子ミセルに抗がん剤を搭載する場合、白金(プラチナ)を含むシスプラチンやダッハプラチンでは金属イオンの錯体形成を用いて内包させており、SN38では薬そのものが高分子ミセルに結合している。パクリタキセルは物理的に吸着されて会合して中に入る。

さらに、高分子ミセルは、「集合体形成のための分子間力が環境変化や外部刺激に

応答して弱まるように設計してやれば、集合体が解離する方向へと誘導できる」(片岡教授)。例えば、がん組織のそばまで母船のように抗がん剤を運び、そのままそこから薬を放出する、あるいは、そこで壊れて高分子の鎖をがん細胞に入れる、または高分子ミセルの形のままで薬を抱え込ませたまま細胞内に入る、といった作用機序の使い分けができる。高分子ミセルは、その設計によって機能する時間と場所をダイナミックにコントロールすることが可能というわけだ。

ここ10年ほどで*in vivo*イメージングや分析の技術が進み、高分子ミセルがどこにいて、どんな変化をして、どんなタイミングで薬を出すかわかるようになったのも研究を後押しする力になっている。

図-1 ブロック共重合体の精密設計と分子修飾に基づくスマート機能型高分子ミセルの開発



術前化学療法や耐性を持ったがんに使える可能性がある

現在の臨床試験では他の治療法がない患者さんを対象としているが、副作用が少なく、効果が高まるため、抗がん剤内包高分子ミセル製剤は、本来は術前化学療法に向くというのが片岡教授の考えだ。「術前投与でがんを小さくし、微小環境のがんもやっつけることで転移を防ぐ措置をしてから、手術をして、術後にも使い続けられれば、5年生存率も上がり、患者さんのQOLも向上するはず」。

分子標的薬とは異なり、より広い患者さんに使える点も大きい。「高分子ミセル製剤はいつでもどこでも誰にでも使え、治療法としては汎用性が高い」。抗がん剤には耐性が出て、効かなくなることが知られているが、「最近我々は細胞内への侵入経路を変えることで、抗がん剤耐性がんの治療ができることを示した(参考文献)。例えば、白金系抗がん剤のダツハプラチンでは、がん細胞の細胞質で薬を失活させる物質が作られることによって耐性を獲得している。そのため、トロイの木馬のように、エンドサイトーシスによってエンドソーム^{*1}に高分子ミセルが入り、周囲よりpHが低く、かつ核の近くにいるエンドソーム内で、その環境を感知して壊れるように設計しておく、距離が近い分、核に到達する可能性が高い」(図-2)。

現在、臨床試験中の抗がん剤内包高分子ミセル製剤は、がん組織におけるEPR (enhanced permeability and retention) 効果^{*2}を狙った、いわば第一世代。より微細な細胞レベルで侵入経路や細胞の中の集積部位を変えた次世代高分子ミセルでは、さらに効果が上がることが期待できる。

「免疫で異物を殺すサイトカインは全身にばらまかれたら毒になるため、免疫細胞が中に包んで、効くべき場所までデリバリーしている。高分子は人工物だけれど、自然がやっていることを合理的にするもの。特定のペプチドで結合させて、酵素で切るというような自然にもある方法をDDSに採り入

れたり、磁気や光、温度を利用したりする方法も考えられる」。

また、今後、片岡研究室やナノバイオファーストではDDS技術を支える“ナノ生理学”やDDSのイメージングの研究にもさらに注力していく予定だ。

医薬品のプラットフォームテクノロジーとしてDDSの研究開発を進めるべき

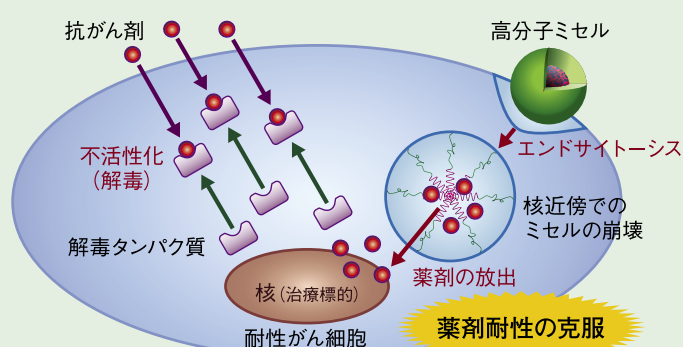
画期的な新薬が出にくくなっている現在、DDSは医薬品業界では重要な戦略になっている。「遺伝子デリバリーも含め、学術雑誌に掲載されるDDSをテーマとした論文の本数も増えているし、薬学だけでなく、化学、物理学、医学と広い分野の人たちが興味を持っていることを実感する」と片岡教授。それだけに、基礎研究や臨床研究、医薬品開発のスピードアップには力が入る。「自動車やデジタルカメラのような製品なら後追いで利益を見込める可能性があるが、医薬品はそうではない。開発までにかかる時間と費用が膨大で、しかも一度、ある医薬品が承認されると、それ以上の製品を作らねばならず、常に先頭を切らないと意味がない」と話す。

とくにがん領域では、DDSは、化学療法の副作用や、分子標的薬の価格の高さという現在の課題を克服する鍵にもなる。「いい医療は必ずお金がかかるとは限らない。DDSはプラットフォームテクノロジーであり、広く使えて医療費を押し上げないDDS技術の開発に力を入れるべき。例えば、いきなりF1レーシングカーを作るとお金がかかるが、安くて性能のいい市販車用の普遍的な技術を開発した後に良い技術を集積すれば、開発費は減らせる。医薬品も同様で、注文生産で医療費を押し上げる可能性が高い個別化医療だけを狙わないほうがいい」。

国民の健康と経済の“安全保障”として、新薬やDDS技術の開発を進め、その成果を国民に還元すること、そして、経済を安定させる輸出産業にする施策の必要性を強調する片岡教授。そこに寄与する技術やシステムの研究開発に向け、ナノバイオファースト・プロジェクトを率いている。

(記：サイエンスライター 小島あゆみ)

図-2 高分子ミセルによる薬剤の細胞内動態制御に基づく耐性の克服



用語解説

*1 エンドサイトーシスとエンドソーム

一般に、高分子量物質は、エンドソームと呼ばれる小胞の形成を介して細胞に取り込まれる(エンドサイトーシス)。エンドソームに取り込まれた物質は、内腔のpH低下に伴いリソソームへと運ばれ、代謝作用を受ける。よって、エンドソームから細胞質へと核酸を移行させる機能は、核酸キャリア開発におけるキーポイントとなる。

*2 EPR (enhanced permeability and retention) 効果

腫瘍組織では正常な組織に比べて血管壁の構築が不完全であり、正常血管より分子量の大きな物質が漏れ出しやすくなっている。またリンパ系の構築も不完全であるため、結果的に腫瘍組織に集積したナノキャリアはその場に蓄積される。

参考文献

- 1 Mami Murakami, et al. Sci Transl Med 3, 64ra2 (2011);

機能性高分子の精密設計に立脚した 核酸デリバリーキャリアの開発

配列特異的に遺伝子発現を抑制するsiRNA^{*1}は、2001年の報告以来、その医療応用が世界的に期待されている。しかしながら、いまだ承認されたsiRNA医薬は報告されておらず、最近では、当初の予想以上にsiRNA医薬開発は困難であると認知されつつある。筆者らは、このような現状を打破し、日本発・世界初のsiRNA医薬を目指し、機能性高分子の精密設計に基づくsiRNAキャリア開発を推進している。



宮田 完二郎

Kanjiro MIYATA
東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター
臨床医工学部門 助教

2本鎖RNAにより相補的な配列のmRNA分解を誘導するRNA干渉(RNA interference, RNAi)は、2006年のノーベル医学・生理学賞に象徴されるように世界的に注目を集めている。ほ乳類細胞に対するRNAiのトリガーとして利用されるのが19-30塩基の短い2本鎖RNA、すなわちsiRNAであり、既に分子生物学の研究分野では一般的な遺伝子抑制ツールとして普及している。その一方で、siRNAの医療応用に関してはかなりの苦戦を強いられているのが現状である。苦戦の最大の理由は、siRNAを目的地である標的組織の細胞質へと効率良く運ぶ手法が確立されていないことである。そこで我々は、医薬品としての実用化を目指し、精密合成された高分子を基盤とするsiRNAキャリアを設計した。

siRNAは、生体内で速やかに代謝され、またアニオン性の高分子であることから細胞膜を透過できず、単独で細胞質に到達することは困難である。よってキャリアシステムが必要になるが、まず考えるべきは、いかにしてsiRNAをキャリア内へと安定に保持するかである。我々は、siRNAのアニオン性に着目し、以下に示す二通りのアプローチでsiRNA封入ナノ粒子を調製したところ、優れたsiRNAデリバリー機能を得ることに成功したので、ここに紹介する。

(1) ポリオンコンプレックス(PIC)^{*2}ミセル型デリバリー(図-1)

siRNAとポリエチレングリコール(PEG)^{*3}-ポリカチオンブロック共重合体の多分子会合により形成されるPICミセルにより、siRNAの酵素分解からの保護、腎臓からの速やかな排出の回避、および生体成分との非特異的相互作用の低減が見込まれる(図-1a)。しかしながら、一般的なsiRNAのPICは生体内での安定性が充分でないことが知られている。そこでPICミセルの安定性を改善するために、疎水基^[1]やチオール(SH)基^[2,3]などの安定化ユニットを有するPEG-ポリ



R. James CHRISTIE

東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター
臨床医工学部門 特任助教

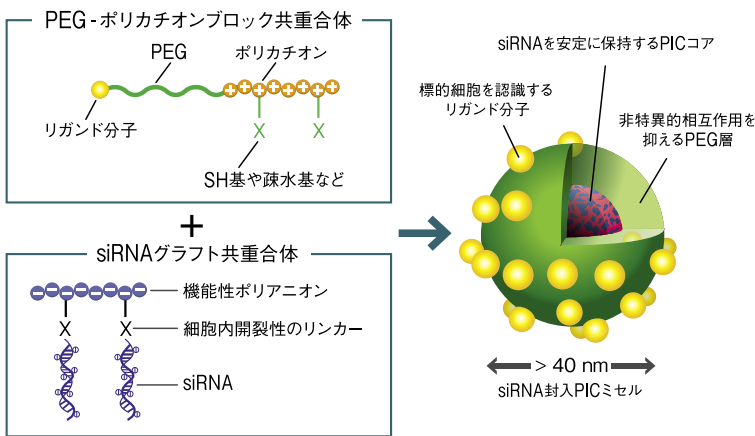
カチオンの構築、およびsiRNA複数分子と機能性ポリアニオンから成るsiRNAグラフト共重合体の構築^[4]を行った。

安定化されたPICミセルに対しては、PEG末端へペプチドリガンドを導入し、ヒト子宮頸がん(HeLa)へのターゲティングを検討した。皮下移植HeLaモデルマウスへの全身投与を行ったところ、正常組織でのミセル集積性ではリガンドの有無で差は見られなかったが、がん組織でのミセル集積性ではリガンド導入による明らかな上昇が認められた。さらに、リガンド分子と2種類の治療用siRNAを搭載したPICミセルを全身投与することで、優れた抗腫瘍効果を得ることに成功した(図-1b)。

(2) PEG化リン酸カルシウム(CaP)型デリバリー(図-2)^[5]

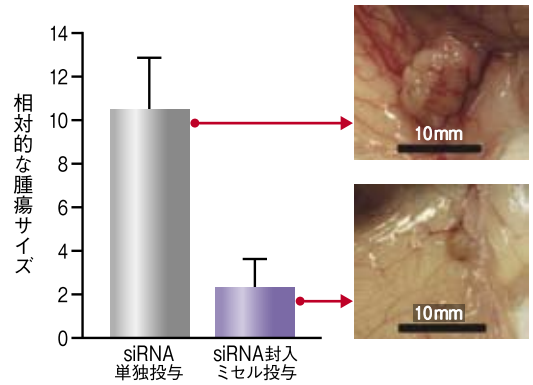
キャリア自体に由来する副作用を最小限に抑えるため、ポリカチオンを使用しない系としてPEG化CaP粒子を考案した(図-2a)。CaP粒子は、ポリアニオンを吸着することから培養細胞への核酸導入に古くから用いられてきたが、凝集塊を容易に形成することから医療応用は困難とされていた。我々は、PEG-ポリアニオンによるCaP粒子の被覆(すなわちPEG化)を通じて、凝集問題が解決されることを見出した。この系のデリバリー効率をさらに改善するために、エンドソーム^{*4}脱出機能を有するポリアニオン鎖として電荷反転型ポリマーPAsp(DET-Aco)を適用した。PAsp(DET-Aco)は、血液中などの中性環境ではポリアニオンであるが、エンドソーム酸性環境でのみ膜傷害性を示すポリカチオンPAsp(DET)^{*5}に変換され、CaP粒子のエンドソーム脱出を促進するものと考えられる(図-2b)。実際に、PEG-PAsp(DET-Aco)を用いてPEG化CaP粒子を調製することで、優れた遺伝子抑制効果を得ることに成功した(図-2c)。

図-1a PEG-ポリカチオンブロック共重合体とsiRNAから調製されるPICミセル型siRNAキャリア



ポリカチオン鎖におけるSH基と疎水基は、それぞれジスルフィド架橋形成および疎水性相互作用を介してPICコアを安定化する。一方、siRNAグラフト共重合体は、ポリカチオンとのイオン対形成サイトを増加させることにより、安定なPICコアを形成する。

図-1b リガンド搭載PICミセルの全身投与による皮下移植HeLaモデルに対する抗腫瘍効果



図における相対的な腫瘍サイズは、投与前のサイズを1とした。2種類の治療用siRNAを3日に1回(1mg siRNA/kg)投与し、投与開始日より12日目の腫瘍サイズを測定した。

図-2a PEG-ポリアニオンブロック共重合体とリン酸カルシウム(CaP)により調製されるPEG化CaP型siRNAキャリア

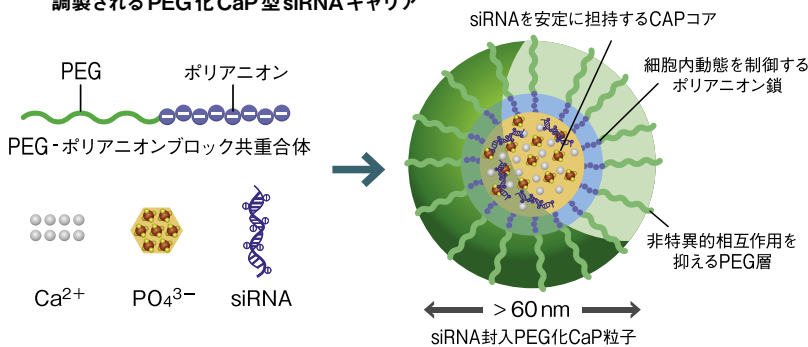
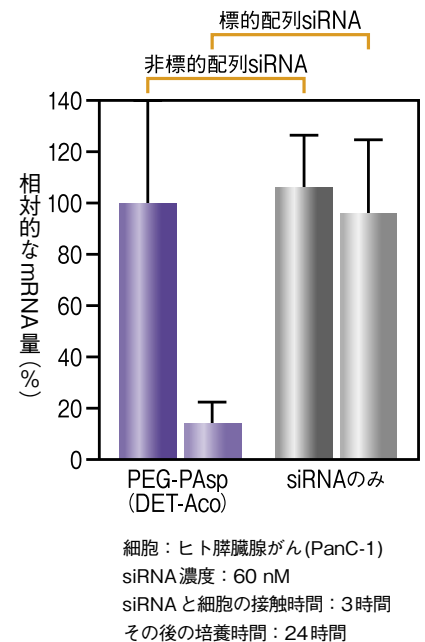


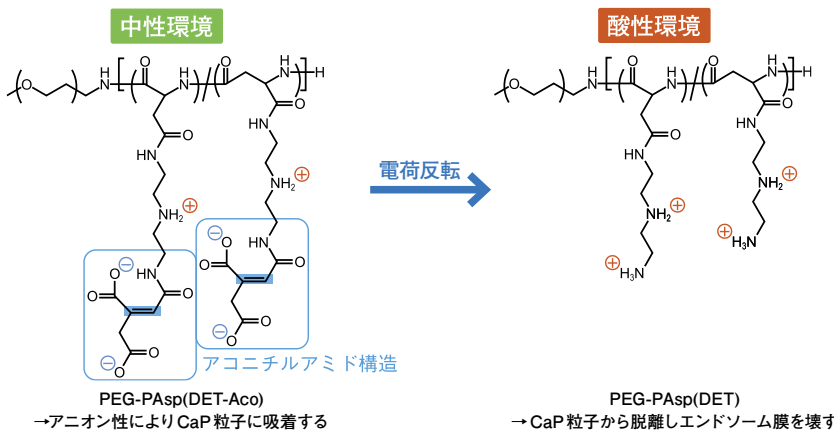
図-2c PEG-PAsp(DET-Aco)から調製されたPEG化CaP粒子の培養細胞に対する遺伝子発現抑制効果



細胞：ヒト膵臓腺がん(PanC-1)
siRNA濃度：60 nM
siRNAと細胞の接触時間：3時間
その後の培養時間：24時間

siRNA単独投与ではmRNA量の減少、すなわち遺伝子抑制効果はほとんど見られない。これに対し、PEG-PAsp(DET-Aco)を用いると、80%を超える非常に強力な遺伝子抑制効果が得られることがわかる。

図-2b PEG-PAsp(DET-Aco)の構造式と予想される機能



用語解説

- * 1 siRNA (small interfering RNA)
19-30塩基からなる2本鎖RNAで、一方の鎖(アンチセンス鎖)がタンパク質と複合体(RISCと呼ばれる)を形成し、相補的なmRNAを分解する現象(RNA干渉)を引き起こす。
- * 2 PIC (polyion complex)
反対荷電を有する高分子電解質を水中で混合すると、静電相互作用によって高分子同士が集合し、互いの電荷を打ち消しあって水溶性が低下するため、水中で集合体を形成する。この集合体をポリイオンコンプレックスと呼ぶ。
- * 3 PEG (poly(ethylene glycol))
非イオン性かつ水溶性の高い高分子であり、タンパク等の生体由来物質に吸着しにくい性質を有し、また免疫原性や細胞毒性も非常に低いことが知られている。結果として、様々なバイオマテリアルやドラッグデリバリーシステムの開発に応用されている。
- * 4 エンドソーム
p7 用語解説参照
- * 5 PAsp(DET)
側鎖にエチレンジアミンユニットを有するカチオン性ポリアスパルタミド誘導体。中性pHではモノプロトン化状態をとるが、エンドソーム酸性環境ではジプロトン化状態となり、

酸性環境特異的な細胞膜傷害活性を有する。また、特徴的な自己触媒型分解性を有しており、ポリリジンなどの一般的なカチオン性ポリアミノ酸と比べ、非常に低毒性である。

参考文献

- [1] H.-J. Kim, A. Ishii, K. Miyata, Y. Lee, S. Wu, M. Oba, N. Nishiyama, K. Kataoka, J. Control. Release 145, 141-148 (2010).
- [2] S. Matsumoto, R.J. Christie, N. Nishiyama, K. Miyata, A. Ishii, M. Oba, H. Koyama, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Biomacromolecules 10, 119-127 (2009).
- [3] R.J. Christie, K. Miyata, Y. Matsumoto, T. Nomoto, D. Menasco, T.-C. Lai, M. Pennisi, K. Osada, S. Fukushima, N. Nishiyama, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Biomacromolecules, 12, 3174-3185 (2011).
- [4] H. Takemoto, A. Ishii, K. Miyata, M. Nakanishi, M. Oba, T. Ishii, Y. Yamasaki, N. Nishiyama, K. Kataoka, Biomaterials 31, 8097-8105 (2010).
- [5] F. Pittella, M. Zhang, Y. Lee, H.-J. Kim, T. Tockary, K. Osada, T. Ishii, K. Miyata, N. Nishiyama, K. Kataoka, Biomaterials 32, 3106-3114 (2011).

高磁場MRIによるイメージング技術と 共同利用体制について

独立行政法人 放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター^{*1}では、2006年頃より高磁場MRI^{*2}による *in vivo* 適用に関する研究を本格化させ、MRIを用いて分子・細胞の挙動を反映するイメージング手法の開発と病態モデルへの適用を行ってきた。本稿では、研究計画に参加する研究機関・企業および本技術に関心を持たれる全ての研究者に、高磁場MRIを積極的にご活用いただくために、新たに導入された最先端の7テスラMRIをご紹介します、その利点や欠点を議論すると共に、運用およびサポート体制等をご案内することで本技術の有効活用の契機としたい。



青木 伊知男

Ichio AOKI
(独)放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター
分子病態イメージング研究プログラム
チームリーダー



佐賀 恒夫

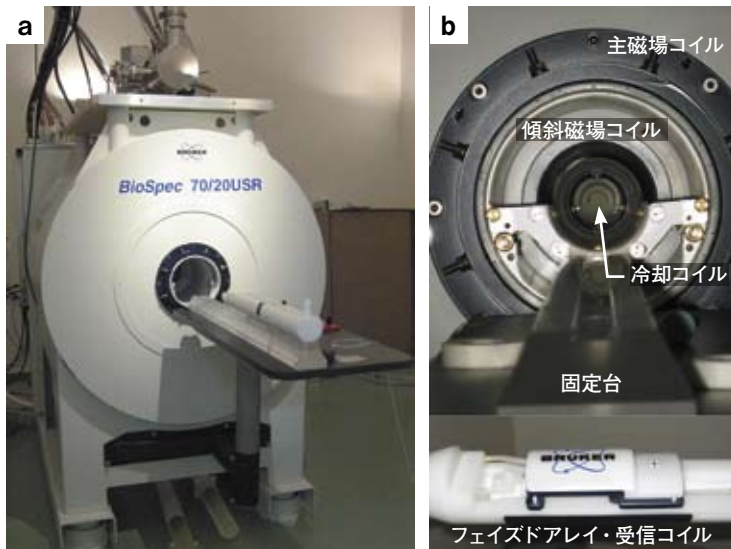
Tsuneo SAGA
(独)放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター
分子病態イメージング研究プログラム
プログラムリーダー

MRIの利点は、非侵襲的に生体の断層画像を、高い空間分解能で繰り返し何度でも計測できることである。加えて、血管、微小循環^[1]、細胞浮腫や細胞密度を反映した拡散マップ^{[2]*3}、ヘモグロビン代謝を反映した脳機能画像法^{[3]*4}など機能画像を、同一平面で同一個体に対して取得可能である。これらの特徴は、造影剤で標識したナノ薬剤を追跡し、生体内での位置情報を提供するだけでなく、その薬剤の治療効果を評価し得ることを意味する。一方、MRIの欠点は、放射性同位体を使用するPETと比較して、特定のプローブに対する検出感度が低いことである。PETでは、nM～での濃度範囲での計測が可能であるが、MRIの場合、 μM の濃度範囲が必要である。そのため、高磁場化、受信コイルの改良、超偏極^{*5}など高感度化への様々な開発が試みられている。ナノ担体は、造影剤を高濃度で封じ、さらに生体での集積性を高めることで有効な増感効果を果たす^[4]。この7月に導入された7T(テスラ)MRI(図-1)は、ナノプローブを用いた生物医学研究に最適化されたスペックを持つよう計画された。9Tを超える高い磁場強度は、良好な感度を持つ反面、がんを対象にした腹腔の撮像の際、空気に依存した磁化率アーティファクト^{*6}を生じ、画像に欠損が生じると共に、コントラストの低下等の問題が生じる。一方、低磁場MRIは、感度が低いため計測に長時間を要し、その結果、空間分解能は低く、機能画像の利用にも大きな制限が生じる。7Tという磁場強度は、げっ歯類の腹腔でも欠損を生じさせず、良好な

感度とコントラストを保つ(図-2)。さらに、低温プローブ^{*7}との併用により、感度を約2.5倍に向上させ、50 μm 以下の空間分解能でのマイクロイメージングを可能とする。このスペックは、これまで臓器あるいは腫瘍全体を対象にしていた視野を、腫瘍内部の微細構造を対象にしたものに転じ、共焦点顕微鏡等との比較検討を可能とする。ナノ担体は、その動態を大きく変えることなく複合プローブ化することが容易である。複数の手法、それも *in vivo* と *ex vivo* との比較は、近い将来の生物医学研究では必須要件となると考えられ、さらに腫瘍内部の微小な動態を解析することで、薬剤投与の直後に治療効果の推定も可能にすることが期待される。

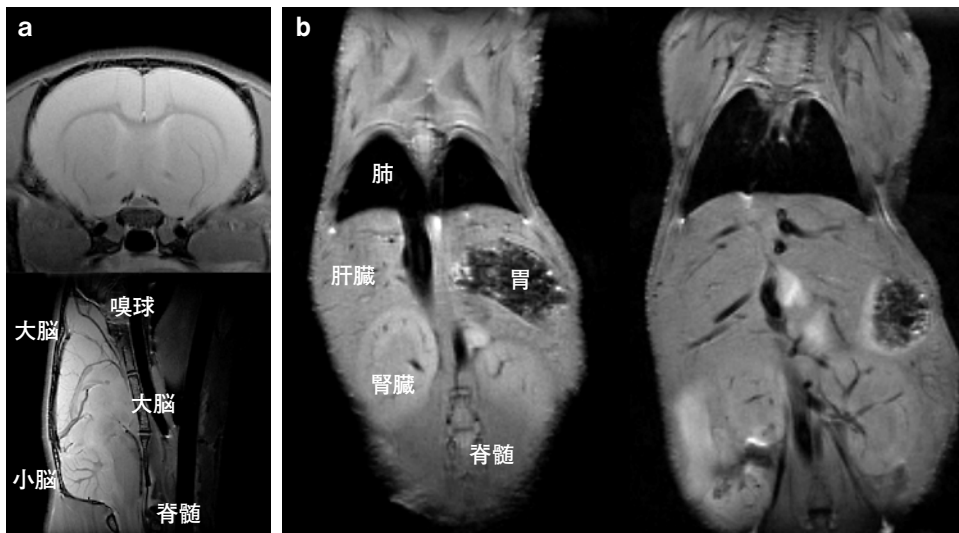
我々は、一貫したポリシーとして「専門でない研究者に、最高レベルのイメージング技術を」「基盤技術を発掘し、分子イメージングに応用し、医療に還元する」という共同研究を重視する姿勢を崩していない。すなわち、生体イメージングの経験のない研究者であっても、装置の操作、測定法の検討、動物実験の全工程(P2A対応)、解析と評価など全面的にサポートする体制を採っており、新しい研究を迅速に展開可能である。各研究機関や研究者の持つ独創的な技術を最新のイメージング技術と結合することで、最先端のナノバイオを「見える」ようにすることに全力で貢献したい。

図-1 新たに導入された7テスラ高磁場MRI



超伝導7テスラMRI装置(a)。断熱性の向上と冷却装置により、液体ヘリウムの蒸発が無いための、ガス補充に要するコストが不要で環境にも配慮したマグネット。ボア径20 cmで、内部に内径12 cmの傾斜磁場発生装置、さらに内径約7 cmの送信高周波コイルを設置するため、実質的な撮像対象は直径が7 cmとなるが、ラット・マウス等の齧歯類、マーモセットなどの小型霊長類の計測が可能。ガス麻醉下で呼吸に同期した腹腔撮像、心電図に同期した心臓の撮像に対応。また、マウスの局所を高感度で計測可能な冷却コイル(b上段)や計測部位に応じた各種高周波コイル(b下段)を備え、ナノバイオプローブの生体適用に対応する。

図-2 7テスラMRIによる齧歯類の*in vivo*イメージングの例



7テスラMRIによるラット頭部の冠状断(a上段)と矢状断(a下段)のプロトン密度画像の典型例。この画像は、ラット用頭部クアドラチャーコイルにて人工呼吸下で撮像され、約100 μmの平面内分解能。bは、マウス腹腔水平断のT₁強調画像の典型例。呼吸同期で撮像、肺や血管は黒く見え、その下に肝臓や腎臓が確認でき、筋肉などの軟部組織の構造も確認できる(國領大介氏・撮像)。これらの画像では、造影剤を使用しておらず、ナノプローブ研究における背景データ(解剖学的画像)となる。また、本プロジェクトでは、冷却プローブの使用により、さらなる感度と分解能の向上が期待できる。

用語解説

- *1 独立行政法人放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター
1957(昭和32)年に創立。放射線と人々の健康に関する総合的な研究開発に取り組む国内で唯一の研究機関として、放射線医学に関する科学技術水準の向上を目指して活動。分子イメージング研究センターは平成17年度に創立。腫瘍や精神疾患に関する基礎研究や臨床研究のほか、分子プローブの開発や放射薬剤製造技術開発、PET開発やMRIの計測技術開発や前臨床応用など、分子イメージングの基礎研究から疾患診断の臨床研究まで幅広い研究を行う。
- *2 MRI
核磁気共鳴イメージングの略。静磁場中で生体に含まれる水分子の水素原子核に、FM帯の電波を加えることで共鳴させ、その信号から断面画像を作成する画像診断法の一種。電離放射線を使用しないため、完全に侵襲の無い検査が可能で、日本の病院などに4000台以上存在し、近年は前臨床研究用として、研究機関や企業への普及が始まっている。超伝導磁石を用いた高磁場装置(臨床用1~3テスラ、前臨床用4.7~11.7テスラ)と永久磁石を用いた低~中磁場装置(臨床用0.2~0.5テスラ、前臨床用0.5~2テスラ)とがある。
- *3 拡散マップ
コップの中の水にインクを垂らすと、徐々に広がっていくのは、水分子がランダムに衝突しあって拡散するためである。MRIでは水分子の拡散を反映した撮像が可能であり、拡散強調画像法と呼ばれ、急性期脳梗塞で生じる細胞浮腫の診断に使われている。また、見かけ上の拡散係数を定量値として画像化する方法もあり、ADC(apparent diffusion coefficient) マッピングと言われ、個人間比較が必要な生物医学研究および一部の臨床研究に使用されている。
- *4 脳機能画像法
1990年に米国ベル研究所の小川誠二によって発見された脳機能を観察する方法。赤血球に含まれるヘモグロビンが、酸化型と還元型でMRIに対する信号強度が変わることから(BOLD効果: blood oxygen level-dependent)、負荷や刺激に対する脳の賦活を反映した画像が得られる。Functional MRI (fMRI) とも言われ、神経科学研究だけでなく、近年では精神科学、脳神経外科学、心理学、社会行動学など多岐に應用されている。

*5 超偏極

Hyper polarizationの和訳で超分極・過分極とも言う。MRIにおいて飛躍的に検出感度を高める手法の一つで、例えば³Heや¹²⁹Xeなどの希ガスを、電子スピン系を励起したアルカリ金属蒸気と共存させると、偏極状態となり、同体積の水と比べて100倍以上強い信号を得られる。ガスだけでなく、¹³Cなどでも実用化が試みられている。

*6 磁化率アーティファクト

磁場中に物質を置くと磁化されて周囲に小さな磁場を作る。これを「磁化」といい、磁化のされやすさ(磁化率)は物質によって異なる。磁化率の大きく異なる物質が隣接すると(例えば、空気と生体組織)、磁場の歪みのために静磁場の均一性が失われ、信号低下や画像の歪みとなって現れる。一般的に、高磁場ほど信号低下が生じやすく、また撮像法によっても影響が変化する。

*7 低温プローブ

受信コイルとプリアンプを超低温に冷却することで熱ノイズを減らし、信号雑音比を向上させる技術。動物実験用としては、最近実用化された。低温に冷やされた受信コイルと生体の間は、特殊な真空部品によって断熱され、体温に影響を与えずに約2~3倍もの信号雑音比が得られる。

参考文献

- [1] Williams, D. S., Detre, J. A., Leigh, J. S. & Koretsky, A. P. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. Proc Natl Acad Sci USA 89, 212-216 (1992).
- [2] Le Bihan, D. et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. Radiology 168, 497-505. (1988).
- [3] Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R. & Tank, D. W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci USA 87, 9868-9872. (1990).
- [4] Kaida, S. et al. Visible drug delivery by supramolecular nanocarriers directing to single-platformed diagnosis and therapy of pancreatic tumor model. Cancer Res 70, 7031-7041. (2010).

ナノ低侵襲治療システムの創成における開発戦略とは？

ナノバイオファーストでは、医薬品や医療機器（診断機器、治療機器）を融合したコンセプトの製品開発を重点的に行っていきます。社会還元研究部門では、4つのサブテーマそれぞれについて、今後の研究開発のポイントや薬事・臨床開発を含めた開発戦略を各研究者と議論しています。今回はサブテーマⅢ（ナノ低侵襲治療システムの創成）のリーダーであり、新規治療システム開発の中心的存在である、東京大学大学院 医学系研究科 疾患生命工学センターの西山伸宏准教授に新規治療システムの開発戦略を聞きました。



Nobuhito NISHIYAMA
西山伸宏

本プロジェクトサブテーマⅢリーダー
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 准教授



Tomohito ANZAI
安西智宏

本プロジェクト社会還元部門特任講師
東京大学グローバル COE プログラム
トランスレーショナル・リサーチ・イニシアティブ
特任講師 博士（生命科学）

——サブテーマⅢの目標と、そこに至る研究開発のポイントを教えてください。

光や超音波などの物理エネルギーを利用した超低侵襲がん治療システムを構築することを目標の一つとしています。ただ、そのシステムを実現するためには、光や超音波などの患部への照射システム、内視鏡などの医療機器、そして発光や反応プロセスを促進する光増感剤やそのドラッグデリバリーシステム(DDS)といった薬剤の開発を同時並行で進めていく必要があります。

——どんなことが研究開発の鍵になりますか。

開発のターゲットの一つである光線力学療法 (PDT) は、注射した光増感剤が患部に届いたところにレーザー光を当て、光化学反応によって活性酸素を発生させて患部の細胞を破壊する治療法で、眼科や肺がん領域で使われています。ピンポイントで治療できる反面、光増感剤が健康な皮膚や粘膜にも取り込まれるため、光過敏症などの副作用が問題となります。

私たちはより強力で副作用の少ない光増感剤を開発したいと考えていますが、光増感剤は薬事上、医薬品のカテゴリーに属するため、承認が大きな課題になります。これまでの基礎研究において比較的高い性能が見られる dendrimer 型光増感剤の安全性が明らかにされておらず、薬事承認の取得までには長い期間を要すると思われる。さらに、その新規光増感剤を患部選択的にデリバリーするこ

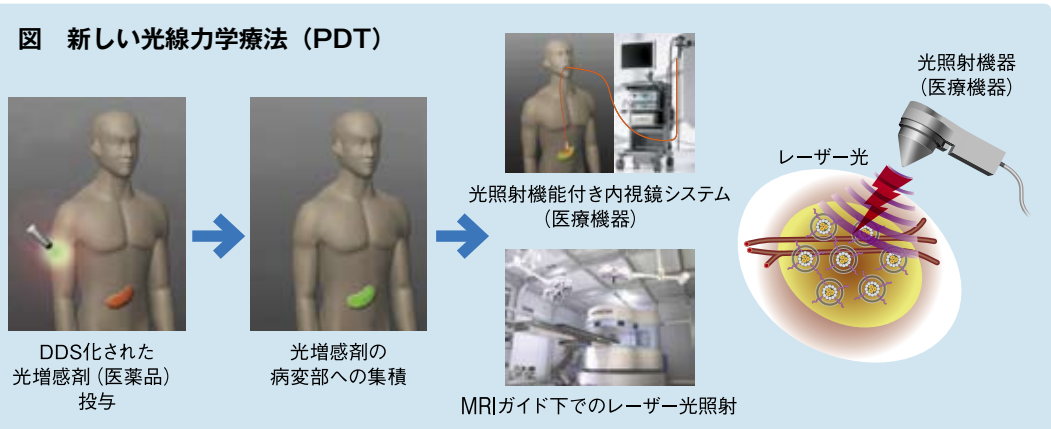
とを目指す高分子ミセル型 DDS 製剤の開発においては、薬事上のハードルがさらに高くなるものと推測されます。従って、すでに薬事承認されたものを含め、あらゆる光増感剤を搭載することのできる汎用性の高い DDS の開発を検討しているところです。

このような新しい PDT (図参照) の研究開発では、対象疾患をどのように絞り込んでいくかという点も鍵となります。脳腫瘍を対象とした PDT では、光増感剤の腫瘍特異的な集積が達成され、優れた治療効果をもたらされることが明らかになっており、臨床開発が先行しています。このプロジェクトで光増感剤を DDS 化することによって、皮膚や粘膜組織への非特異的な集積を抑制でき、膀胱がんや食道がんに対しても腫瘍特異的な集積を実現することができるものと考えられます。その結果、臓器全体に光照射を行う PDT が可能となり、粘膜がんの治療において問題となる微小ながん組織の取りこぼしを防げる新しい治療技術になるものと期待しています。このように、医療機器と薬剤の組み合わせによる新しい医療技術においては、医療ニーズが高い上に、既存技術では対応できていない疾患を標的に選ぶことの必要性を強く感じています。

医療機器と薬剤を融合した医療システムの開発においては、企業との権利関係や市場ニーズ、臨床開発のための資金手当も絡む複雑な課題が残されていますが、ナノバイオファーストの成果を社会に発信していくためにもプロジェクト期間内に前臨床試験のデータを蓄積させるとともに、産学での開発体制の構築を進め、将来的な臨床開発への道筋を具体的に描いていきたいと考えています。

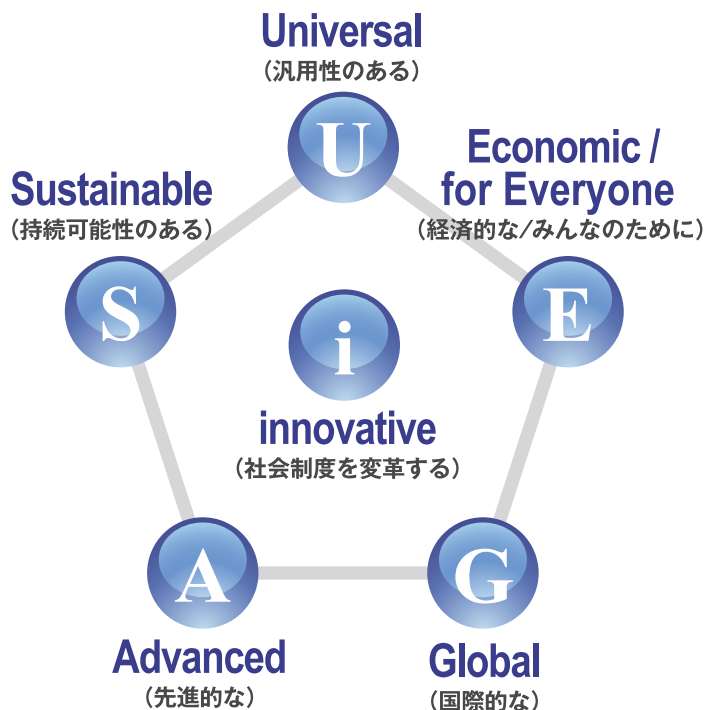
(記：安西智宏)

図 新しい光線力学療法 (PDT)



ナノバイオファーストでは、各サブテーマで開発された技術や製品の迅速な社会還元に向けた活動を推進し、さらに開発された技術・製品が医療・社会システム全体に及ぼす影響を評価・研究しています。このページでは、社会還元推進研究の立場から、研究と社会との接点を深めていく情報を発信していきます。

i・USAGE (アイ・ユーセージ) ナノバイオ研究で未来の生活を支える



畑中 綾子

Ryoko HATANAKA

本プロジェクト社会還元部門特任研究員
東京大学政策ビジョン研究センター
特任研究員(兼任) 修士(法学)

i

- ・ナノバイオ研究により、日本の医療体制や治療技術に革新をもたらす技術の確立を目指す。
- ・技術的側面だけではなく経済や法制度などの社会基盤の変革、社会における価値観に新たな視点を提供する広い意味での革新を目指す。

U

- ・副作用を抑え、老若男女を対象とできる医薬品・医療機器をつくる。
- ・薬効コントロールにより、専門医以外あるいは患者さん自身での投与も可能とする。
- ・誰もがアクセスできるという意味で、ユニバーサルデザインの医薬品・医療機器とする。

S

- ・高度ナノバイオ技術による持続的な薬効コントロールを実現し、投与回数を減らす。
- ・従来に比較し、副作用が抑えられていて患者さんの継続的使用に耐えうる。
- ・治療効果が高いことで、患者さんあるいは政府の経済的な持続性が実現できる。

A

- ・効果的に薬剤を標的部位に送る治療法
- ・低侵襲医療技術
- ・超早期診断技術をナノバイオ研究の最先端エンジニアリングで実現する。

G

- ・多くの患者さんに使える技術の性格上、世界市場での貢献を想定する。
- ・日本のナノバイオ研究が世界をリードし、日本の医薬品・医療機器産業が世界に対する競争力を持つ。
- ・将来的には、日本だけではなくアジアおよび世界との共同や、国際展開の架け橋となる研究開発を目指す。

E

- ・費用対効果が高く、患者さんの治療費負担を減らし、また国の医療経済の全体として効率的、経済的な医薬品・医療機器を目指す。
- ・ナノバイオ研究により患者さんの現在あるいは将来の生活、ライフスタイルを支えるQOLの向上を目指す。

i・USAGE(アイ・ユーセージ)は、ナノバイオファーストが目指す研究と研究成果の社会への提供価値を表す言葉で、研究目標の英語の頭文字をとった造語です。英語のusageには、「利用方法」、「使用方法」などの意味があり、研究成果が社会にとって有用で、実際に多くの人に利用されるものとなるように、という願いも込められています。

今後、高齢化が進むことで、より多くの人が医療を生活の一部として必要とするでしょう。医薬品・医療機器は高度な技術を備えながらも、患者さんや国全体の医療費の負担が少ないものであることも必要です。他分野においても、同様の研究コンセプトをもつ企業や研究者の方々とも連携して、社会全体としてこのようなコンセプトが評価されることを願っています。

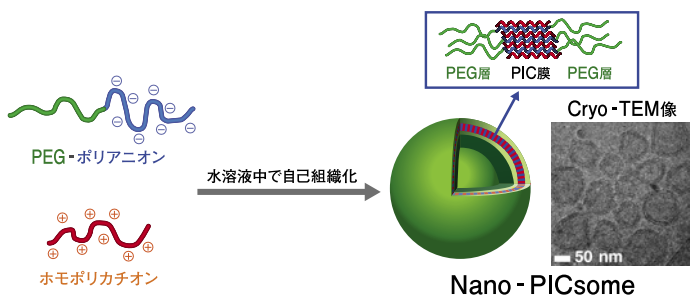
公的医療保険制度をもつ海外の国では、新薬や治療方法について医療経済上の評価を行う機関をもっているところがあります。日本では現在、このような公的な機関はありません。しかし、このいわゆるヘルステクノロジーアセスメント、あるいはこれを実施する機関の重要性が2011年の中央医療社会保険協議会(中医協)の場で話題となっており、今後の動向も注目されます。研究成果が社会でどのような影響をもつのか、その評価方法についても検討していきたいと思えます。

若手研究者から

Nano-PICsomeを用いた汎用性の高いDDSデバイスの構築

ポリイオンコンプレックス型ナノ中空粒子 (Nano-PICsome) は、生体適合性に優れたポリエチレングリコール (PEG) とポリアミノ酸由来の荷電性セグメントからなる荷電性高分子の静電相互作用による自己組織化集合体である (図-1)。Nano-PICsomeは水溶液の単純混合で調製できるため、生体および生体関連物質に優しく、疎水性相互作用を形成駆動力とする既存のキャリアと比べ、有機溶剤の利用や激しい超音波処理などしばしば調製の際に問題となるプロセスが不要である点で大きな利点を有している。これまでにポリマー溶液の濃度を変えることで容易にサイズ制御が可能 (直径100-400 nm)、内部中空空間へ種々の水分散性物質を内包可能であることを明らかとした。さらにベシクルを構成するPIC膜を水溶性の縮合剤を用いて架橋することで、PIC膜内外での物質のやり取りを制御できるのみでなく安定性の付与が可能となり、マウス体内において高い血中循環性を示し、サイズによっては腫瘍

図-1 Nano-PICsomeの形成概念図



Nano-PICsomeの形成概念図。ポリアニオン・カチオンを水溶液中で混合するだけで調製可能。

PEG-ポリ-L-リシン/siRNA から成るPICナノキャリアに基づくsiRNAキャリアの開発

一般に、siRNAデリバリーに要求されるポイントとして、生体内で酵素による分解からsiRNAを守ること、および目的の組織にsiRNAを多く集積させることの二つが挙げられる。siRNAキャリアの組織への集積に関して、そのサイズは小さい方が血管内皮の間隙や腎臓の糸球体濾過フィルターなど様々な壁を通り抜け、多種の組織細胞に到達することが可能である。しかしながら一方で、組織特異的な集積を目的とする場合、特定の組織に到達しやすく、他の組織に到達しにくくするために、標的組織に依存して適度なサイズが望まれる。例えば、腎臓の近位尿管に集積させるためには、糸球体濾過フィルターを通過する40 nm以下であることが必要であるが、糸球体自体に集積させるためにはフィルターに引っかかる程度の大きさ (~10 nm) が望ましいと考えている。

そこで、精密に構造およびサイズが制御された種々のsiRNAキャリアを作成することで、組織特異的なsiRNAデリバリーを試みた。具体的には、親水性のポリエチレングリコール(PEG) とポリ-L-リシン(PLL) のブロック共重合体を利用して、負電荷を有するsiRNAと静電相互作用を介して形成されるキャリア(PICナノキャリア)を調製した。そして、PEG-PLLの分子量等を変えることで、得られるPICナノキャリアのサイズがnmオーダーで制御できることを確認した。現在は、これらのキャリアの組織分布特性と機能評価を行っている。

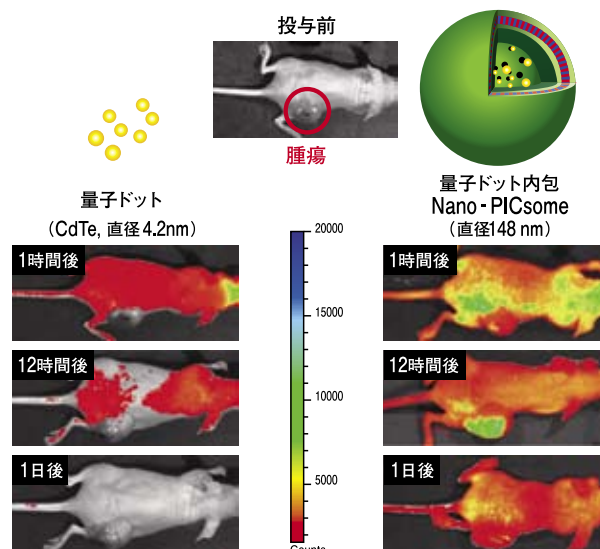
安楽 泰孝

Yasutaka ANRAKU
東京大学大学院工学系研究科
マテリアル工学専攻 特任研究員
博士 (工学)



へ集積することも明らかになった。例えば、イメージング素子として注目される量子ドットをNano-PICsomeに内包し腫瘍マウスに尾静脈投与したところ、*in vivo* 蛍光イメージングより腫瘍への集積のみならず劇的に体内動態が改善されることを確認できた (図-2)。今後は、生体内イメージングから疾患の治療までを行える汎用性の高いデリバリーキャリアとして、Nano-PICsomeを応用展開したいと考えている。

図-2 「量子ドット」および「量子ドット内包 Nano-PICsome」を腫瘍マウスに投与した際の *in vivo* 蛍光イメージ

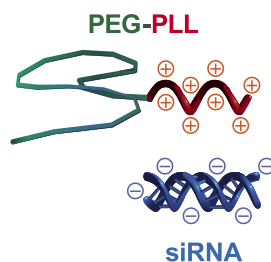


渡邊 秀美代

Sumiyo WATANABE
東京大学大学院医学系研究科
附属疾患生命工学センター
特任研究員 博士 (医学)

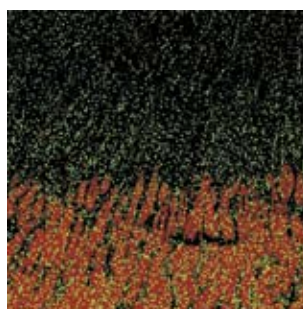


図-1 PICナノキャリアの概略図



PEG-PLL と siRNA を水溶液中で混合すると、静電相互作用を介してポリイオンコンプレックス (PIC) が形成される。この PIC は、PEG-PLL の重合度依存的に、会合数を精密に制御することが可能である。

図-2 腎臓に集積する PIC ナノキャリア



PIC ナノキャリア中の siRNA を赤色蛍光で、細胞の核を緑色蛍光で検出している。図の下方は近位尿管が多く存在する腎臓表面を、上方は遠位尿管から集合管を示している。腎臓の近位尿管に特異的に siRNA が集積しており、他の部位には集積していない。

トピックス

2011年4月～2011年9月

- 2011年4月19日：国立がん研究センターの落谷孝広分野長と広島大学の田原栄俊教授らが、細胞・血液に含まれる「マイクロRNA」の一種に、乳がんおよび子宮頸がんの増殖や転移を抑える働きがあることを突き止め、NHK広島放送、日本経済新聞および読売新聞で紹介されました。
- 2011年5月2日：ナノキャリア株式会社の技術等が、日経産業新聞で紹介されました。
- 2011年5月18日：ナノキャリア株式会社の技術等が、化学工業日報で紹介されました。
- 2011年5月23日：国立がん研究センターの落谷孝広分野長と鳥取大学の尾崎充彦助教の共同研究で発見された「骨肉腫の転移を抑える物質」について、asahi.comで紹介されました。
- 2011年6月9日～10日：東京大学本郷キャンパスにて、中心研究者の東京大学工学系／医学系研究科の片岡一則教授を大会長とし、第27回日本DDS学会が開催されました。



6月9日～10日に開催された日本DDS学会では、会場の安田講堂前に、本プロジェクトの研究テーマの1つである、耐性がんを治療する「高分子ミセル」を模したアドバルーンが上がり、学会参加者や学生らが足を止める姿が見られました。

全体会議報告

第3回全体会議

2011年7月4日(月)、東京大学武田ホール(浅野キャンパス)に於いて全体会議が開催されました。第1回の2010年9月25日、第2回の2011年1月17日-18日(合同国際シンポジウム)に続き、今回で3回目です。今年度はプロジェクトの3年度目であり、実質的には折り返し地点に当たることを意識した、より緊張感のある会議となりました。

当日は中心研究者である東京大学 片岡一則教授の挨拶の後、企業からの研究者3名を含む17名から、研究の進捗状況および今後の展開について発表がありました。前回の全体会議以降、着実に研究が進んでいることが示され、110名(企業からの参加者24名を含む)にもものぼる参加者と活発な議論が交わされました。

総合討論では、本プロジェクトから発信する新しい概念を表す言葉の創出について、社会還元部門より提案がなされた後ディスカッションが行われ、これを通じて「i-USAGE」(13ページ参照)という言葉が創出されました。また、2名のアドバイザーボードより、外部有識者の立場からプロジェクトを評価していただきました。特に、薬事申請を踏まえた実用化に向けた取り組みについては、その活動を高く評価していただくと同時に今後の展開についての的確な指摘をいただきました。

成果の出口を見据えた地に足の着いた研究により、研究成果が臨床へ一步一步着実に近づいている印象です。また、今回は参加者が多く、特に若手研究者の参加が多く見られたことは、今後のより活発な研究活動が示唆され、成果への期待が高まります。

- 2011年7月8日：国立がん研究センターの落谷孝広分野長の研究が、日経バイオテクで紹介されました。
- 2011年7月11日：国立がん研究センターの落谷孝広分野長の研究が、Biotechnology Japanで紹介されました。
- 2011年7月19日：NHKラジオ英会話で、東京大学片岡研究室のニュースが教材として取り上げられました。
- 2011年7月23日：東京大学工学系研究科の鄭雄一教授が、朝日新聞、asahi.com(7月26日)のコラム「元気のひけつ」で紹介されました。
- 2011年7月26日：東京大学工学系研究科の鄭雄一教授が、朝日新聞のコラム「ひと」で紹介されました。
- 2011年8月27日：国立がん研究センターの小坂展慶研究員と落谷孝広分野長が、第3回日本RNAi研究会で最優秀演題賞を受賞しました。
- 2011年9月9日：国立がん研究センターの落谷孝広分野長のグループが、ドイツで開催されたRNAi & miRNA Europe 2011でBEST POSTER awardを受賞しました。



梶谷文彦先生(アドバイザー)
川崎医療福祉大学 特任教授



内海英雄先生(アドバイザー)
(独)医薬品医療機器総合機構 理事



全体会議の様子。

編集後記

本プロジェクトの研究テーマの一つである、抗がん剤を内包した高分子ミセルDDS製剤の臨床試験が着々と進んでいます。アカデミアの研究成果を実用化する難しさは死の谷と形容されることがありますが、医療・医薬品の分野においてはその谷は特に深いと言われています。そのような中、本プロジェクトにおいて研究成果が着実に実用化への道を歩んでいるのは特筆すべきことと思います。これは企業とアカデミアがシームレスに連携している一例であり、本プロジェクトの特徴でもあります。そこで、ニュースレター第2号のテーマは「実用化に近づいたナノDDS」とし、実際に高分子ミセルなどの機能性高分子の研究に携わる、サブテーマIIの研究者に多くご登場いただきました。最新の研究成果から、DDS製剤の臨床への貢献、また、DDS製剤が普及することによる社会的効果まで紹介されており、研究を取り巻く現状や将来についてわかりいただけるかと思えます。

社会還元部門が担当する「ナノバイオ研究を社会へ」コーナーでは、本プロジェクトが目指す概念を表す言葉、「i・USAGE (アイ・ユーセージ)」を紹介しました。「i・USAGE」というコピーは、社会還元部門の東京大学公共政策大学院 畑中綾子特任研究員らにご尽力いただき、7月に開催した第3回全体会議でのディスカッションを通じて創出されました。ディスカッションでは様々な案が次から次へと出され、一流の研究者は研究以外のアイデアも豊富だとしみじみ感じた次第です。

さて、ニュースレターの制作には意外と時間がかかるもので、本号に取り掛かっている間に様々な行事がありました。筆者は今年度より本プロジェクトの事務局に配属となったのですが、最初に取り掛かった業務が平成22年度のプロジェクト実施状況の報告書作成と、このニュースレターの制作です。報告書については、本プロジェクトは他のFIRSTプロジェクトに比べて関係機関が多く、それら全部から情報を集めて取りまとめなくてはなりません。産学にわたる大所帯のためあらゆる事態を想定していましたが、これが意外とスムーズに集まってしまいました。平素より各機関の連携が取れているからだと思います。同様に、ニュースレターについては前任者より編集長という任務を引き継ぎ、その重責にどうしたものかと思っていましたが、研究者の方々の熱心さと連携の良さに驚いている間に制作が進んでいった感があります。おかげさまでほっと胸をなでおろしつつ、編集後記を書いています。本プロジェクトの使命の一つに社会へのアウトリーチがありますが、このプロジェクトの研究者の方々はそういった使命のあるなしに関わらず、パフォーマンス精神が旺盛と申しますか、研究内容を一般の方々にわかりやすく説明することに労を惜しまないという印象を持っています。それも、本プロジェクトの研究成果で一般の方々に貢献できるという自信の表れかと思えます。

次回は2012年4月頃発行の予定です。ご期待ください。

(編集長 ナノバイオファースト支援事務局 山本祐子)

発行：ナノバイオテクノロジーが先導する
診断・治療イノベーション (ナノバイオファースト)
〒113-8656 東京都文京区弥生 2-11-16
東京大学 浅野キャンパス武田先端知ビル 205
TEL 03-5841-1818 FAX 03-5841-1510
<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/nanobiof/>

編集：ナノバイオファーストニュースレター編集委員会
編集責任：山本祐子
インタビュー：小島あゆみ
カメラ：田中亜紀
デザイン：(株) スタジオエル

本ニュースレターは、最先端研究開発支援プログラムの一環として発行しています。