

Newsletter

NanoSky

川崎市キングスカイフロントから発信するナノ医療イノベーション

December
2016

Vol. 2

がん治療を変える ナノマシン

Contents

- 2 トップメッセージ
「スマートライフケア社会を実現するために
『体内病院』を支えるナノマシンを開発中」
片岡 一則
- 4 サブテーマ1を語る
「抗がん剤内包高分子ミセルの次のDDSをデザインする」
宮田 完二郎・濱口 哲弥・内藤 健一郎
- 8 研究トピックス
「がん幹細胞を狙い撃ちするナノマシンの開発に成功」
喜納 宏昭・Horacio CABRAL
- 「がんに対するDDSの効率を高める
新しい腫瘍血管透過経路を発見!」
松本 有
- 12 COINSのメンバーに聞く
今、大切にしているモノ・コト
持田 祐希・Sabina QUADER・上野 勝・千田 司
- 14 活動報告
・第6回全体会議
・トピックス

スマートライフケア社会を 実現するために 「体内病院」を支える ナノマシンを開発中



片岡 一則

Kazunori KATAOKA

公益財団法人川崎市産業振興財団
ナノ医療イノベーションセンター・センター長 兼 COINS研究リーダー
東京大学特任教授

文部科学省「革新的イノベーション創出プログラム(COI STREAM)」の採択拠点COINS(Center of Open Innovation Network for Smart Health:コインズ)が公益財団法人川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター(iCONM)をベースとして研究を始めて3年目となります。COINSの片岡一則 研究リーダー(iCONMセンター長兼任)にCOINSのコンセプト、ミッションと現在の進行状況について聞きました。

知らないうちに健康が維持され、 病気が治るのが理想

COINSではバックキャストという手法を使って、まず理想とする社会を描いたうえでコンセプトを立案、そこに向かうにはどのようなステップが必要で、今、何をすべきか、今持っている科学や技術の種をどのように使えるのかをフォアキャストしています。

我々は、「スマートライフケア社会」を実現する「体内病院」というコンセプトを掲げ、ナノマシンの開発を目指しています(図1)。

現在、病気を治すためには、医療関係者や介護関係者、看病する家族といった「人」、薬や医療器具などの「モノ」、病院という「場所」、医療費や医療関係者を育てる「お金」、待ち時間や治るまでの「時間」のようなリソースを大量に使うことが当たり前になっています。また、病気になって仕事を辞めるなど、社会的な損失も生まれています。

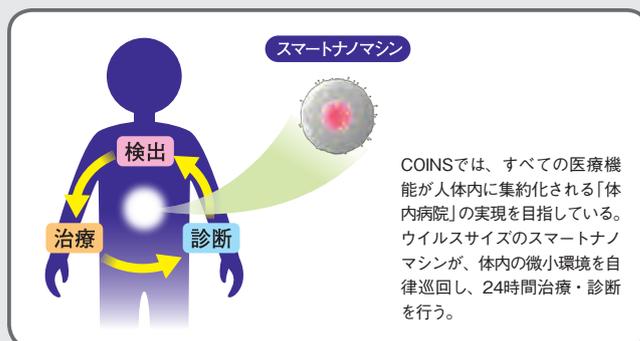
人は病に気がつくから病院に行くわけです。さらには病気にならないように検診を受けたり、あるいは病気を治すように診断や治療を受けたりと、個人が意識して能動的に医療に関わることも求められます。

COINSが目指す「スマートライフケア社会」では、これらのリソースや、個人の意識をなるべく必要としないこと、つまり知ら

ないうちに、いつでもどこでも誰でもスマートに健康が維持され、病気が治される社会を目標としています。究極的には、「個々の体内に病院があり、自分で勝手に治している」=「体内病院」というコンセプトです。これは例えば「がんにならない」ということではなくて、「がんになったとしても怖くない」という状態です。

人々は質の高い医療を求めます。これは、人間として当たり前のことです。一方で、高額な薬が医療費を圧迫している、などと医療や健康維持にかかるコストの負担に関して、社会が敏感になってきています。

図1 「体内病院」の実現を目指す



自動車に例えれば、Formula 1[®]に出るような最速の車、あるいはスポーツカーなどの開発に用いられた技術の一部は、コストなどを勘案しながら、大衆車にも採り入れられていくのが普通です。医療でも最新の予防法・治療法の開発には莫大な費用がかかり、高額になるのはある意味当然ですが、それをコストダウンして一般化することも大切で、そのための産業化も重要になります。この相矛盾する2つの方向性を整合させる必要があります。それをCOINSで研究開発していく技術や概念で後押ししていきたいのです。

患部に確実に届き、 そこで機能を発揮するナノマシンを開発

COINSのコンセプトである「体内病院」は、一朝一夕で実現することはできません。そのため、COINSではまず社会的・経済的に大きな問題となっている疾患をターゲットとして、6つのサブテーマに取り組んでいます(図2)。

このうち、サブテーマ1~5は、その解決のために「ナノマシン」を開発することを目標としています。このナノマシンは工学的にいうと、デリバリー・センシング・プロセッシング、そしてこれらをオペレーションするというものです。

2016年のノーベル化学賞の受賞理由は「分子でメカニカルな機構を模倣する基礎研究」でした。小さな分子に光やpHの変化などの物理的・化学的な刺激を与えることで、同じ動作を繰り返せる分子機械の研究開発が世界で評価されたのです。

体内では、免疫が同じような分子機械であり、しかもそれぞれの分子機械が連動し、繰り返し使える、素晴らしいシステム

を作り上げています。

我々が開発しているナノマシンも同様に分子の集合体であり、デリバリー、検出、診断、治療といった意図をもった、さらに進んだ分子機械ということもできます。この進化した分子機械が「体内病院」のリソースとなるわけです。これは例えていえば、宅配ピザがピザを持って行くだけではなくて、お客さんのニーズに合わせてトッピングを変えたり、お皿を洗ったりする(しかもそのお客さんの好みを覚えていて、いつも同じサービスができる)ようなものですね。

6つのサブテーマの中でも、サブテーマ1は、日本人の半数が罹患し、2人に1人が亡くなる原因であるがんに対して、これまで研究を積み重ね、臨床試験も走っている抗がん剤内包高分子ミセルを超えるナノマシンを作ることを目標としています。

抗がん剤は、効く用量と副作用が出る用量の幅が狭いという特徴があり、ナノマシンを使い、適量を患部に確実に届けることで効果を上げ、副作用を減らすことができます。このデリバリーはすでにある程度できることがわかっており、今、さらにデリバリーの精度を高めたり、核酸医薬のような別の薬を内包させたりする研究を進めています。

いつでもどこでも誰にでも使える、汎用性の高い治療システムを作り上げるために、がん患者さんの個体に合う薬を患部に届けて治療するナノマシンの必要性は今まで以上に高まっていると考えています。また、ナノマシンの技術が進めば、がんに限らず、これまで副作用が強くて使えなかった薬が使えるようになる可能性もあります。まずは薬を届けること、そしてそこで機能を発揮させること。「スマートライフケア社会の実現」に一步步近づいていきたいと思っています。

図2 COINSのビジョン&ミッション



内藤健一郎
Kenichiro NAITO宮田完二郎
Kanjiro MIYATA濱口哲弥
Tetsuya HAMAGUCHI

抗がん剤内包高分子ミセルの 次のDDSをデザインする

COINSのサブテーマ1のミッションは、「体内病院」のコンセプトのベースである抗がん剤内包高分子ミセルを進化させ、次世代のDDS（Drug Delivery System：薬物送達システム）を創ることです。サブテーマ1のリーダー、東京大学工学系研究科マテリアル工学専攻 兼 大学院医学系研究科附属疾患生命工学センターの宮田完二郎准教授と、抗がん剤内包高分子ミセルの臨床開発に携わる国立がん研究センター中央病院消化器内科の濱口哲弥病棟医長、ナノキャリア株式会社研究部の内藤健一郎部長が現在の研究の状況と今後の進展について語り合いました。

独立行政法人 国立がん研究センター中央病院
消化器内科 病棟医長

独立行政法人国立がん研究センター内科レジデント時代より国立がん研究センター東病院先端医療開発センターの松村保広部長に師事。抗がん剤内包ミセルの臨床試験に携わる。また、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）大腸がんグループ事務局として多施設共同臨床試験グループの運営に関わり、また自らも複数の第Ⅲ相試験の研究代表者・研究事務局を務めている。

東京大学大学院工学系研究科
マテリアル工学専攻 准教授

片岡一則教授の指導のもと、2006年に東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻で博士（工学）を取得。その後、同研究科バイオエンジニアリング専攻の専任助教を経て、2009年に医学系研究科疾患生命工学センターに助教として異動し、2013年に准教授に昇任。2016年に工学系研究科マテリアル工学専攻に異動し、研究室を主宰。主な研究テーマは「高分子材料を基盤とする核酸医薬内包ナノマシンの開発」。

ナノキャリア株式会社
研究部 部長

ナノキャリア株式会社研究部の探索研究および非臨床評価担当部長（約3年）。前職（国内大手製薬企業）では、がんの薬物研究および戦略立案に携わった後、全般的な研究戦略立案と実行をリード。現在は、次世代技術の抗体結合型高分子ミセル第1号の1日でも早い臨床段階への移行に精力を注ぐとともに、同技術の難治がん適応を国立がん研究センター松村グループと共同でiCONMで推進。また臨床試験中の薬物の早期承認取得に向け、非臨床面からサポート中。

抗TF抗体を結合した 抗がん剤内包高分子ミセルで がんへの集積量を高める

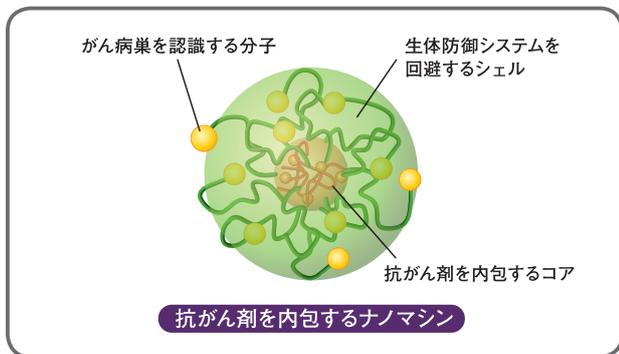
■ それぞれの現在のお仕事についてご紹介ください。

宮田：サブテーマ1では、がんを標的とするナノマシンを創っています。私が片岡研究室に所属したときには、すでに抗がん剤を内包した高分子ミセル(図1)の開発がかなり進んでいました。そこで、私は核酸医薬を内包する新たな高分子ミセルの研究に取り組んできました。

濱口：私は国立がん研究センター中央病院消化器内科の腫瘍内科医です。1997年に病院のレジデントとして入ったときに松村保広先生(国立がん研究センター先端医療開発センター)に出会い、2002年まで行われたドキソルビシン(アドリアマイシン)内包高分子ミセルの臨床試験に最初から関わりました。また、松村先生のもとで前臨床試験も経験しました。その後は臨床医として主に大腸がんの薬物療法を専門とし、臨床試験を実施する側となっています。

内藤：製薬企業で抗がん剤の研究に30年以上携わり、この2年半くらいの間、ナノキャリア社で第1世代の抗がん剤内包高分子ミセルやそれに続く高分子ミセルの研究開発を担当しています。

図1 抗がん剤を内包した高分子ミセル



■ このCOIプログラムにおけるサブテーマ1の位置づけは どういものでしょうか。

宮田：すでに臨床試験に入っている第1世代の高分子ミセル製剤より、さらに新しい、より良いナノマシンを創るのが目標です。内包する薬を変える、あるいは高分子ミセルを少し改良するだけでは「体内病院」は実現できません。新しいナノマシンを創るには、既存の抗がん剤や分子標的薬、高分子ミセル製剤、あるいは手術や放射線療法で「何がうまくいっていないのか」を知ることが糸口になりそうです。例えば、抗がん剤が届きにくい脳腫瘍や膵臓がん、外科

手術が難しい転移がんなどをターゲットにすることを考えています。

内藤：新しいナノマシンを創るという一番難しいところは宮田先生にお願いして、我々は現在、臨床試験が進んでいる第1世代の高分子ミセル製剤に、さらにがん組織へのセンサーの役割をする抗組織因子抗体(抗TF抗体)*2を付けた薬を開発しています。来年か再来年にはこの薬を臨床試験に持って行きたいですね。

薬は実はほんの少し化学構造や投与方法を変えることで効果が上がったり、副作用が減ったりすることがあります。技術的に難しいものを狙うと形にならないことも多いので、効果やメカニズムがわかっているものを上手く組み合わせるのも近道かと考えます。

宮田：アカデミアが狭い視野で凝った素材を作ると大量生産が難しく、実用化できないものになる場合がありますからね。そうならないように着実に研究を進めていこうと思います。



既存の抗がん剤を組み合わせ 高分子ミセルに内包させることも 可能性がある

■ 抗がん剤内包高分子ミセルと抗TF抗体との組み合わせ はどのような効果を期待できるのでしょうか。

内藤：第1世代の高分子ミセル製剤はEPR効果(図2)によって、内包している抗がん剤単体よりもがん組織への集積は高くなります。一方、抗TF抗体を付けた薬物も抗体の作用によって、がんへ集積しやすくなります。そこで、この2つを組み合わせ、がんへの集積率をさらに上げるわけです。

宮田：抗TF抗体はがん細胞表面を認識するだけでなく、がんの間質組織にも入ります。それだけに適用範囲が広く、薬が効きにくいがんを叩けます。幅広い組織を対象とする「体内病院」のコンセプトに合っています。

内藤：抗体に抗がん剤を直接結合させる場合、1つの抗体に付けられる抗がん剤の個数は通常3つか4つほどになりますが、高分子ミセルで包むと1つの抗体で

運べる薬の量が一気に100倍以上になります。薬やその作用、用量の選択肢がより増えるわけです。

濱口：動物実験とは異なり、実際に臨床で薬を使ってみると、がん細胞には個体差が大きく、同じがんでも、また同じ人でも病状によって反応が異なります。効果が高く、安全にがん集まる薬の候補を作っていたら、臨床での使い方を細かく評価していくことになります。楽しみです。

私が専門とする大腸がんは薬の数が増え、標準治療が変わったのが3年ほど前ですが、それ以降、あまり新しい治療法が出ていません。胃がんの治療法にもブレイクスルーが必要です。とくに進行が速く、予後が悪いスキルス胃がんは膵臓がんと同様、腹膜播種になり、線維化が進みやすいので、薬が届きにくいという特徴がありますが、薬を内包した高分子ミセルで膵臓がんの治療ができるようになれば、スキルス胃がんにも使えると期待しています。



内藤：ベンチャー企業としては開発の費用や時間の点からも、濱口先生ら臨床医や診断薬のメーカーなどと相談しながら、ターゲットを絞っていききたいですね。

濱口：免疫チェックポイント阻害薬が最初はメラノーマで承認され、肺がんに広がったように、がんの特性を考え、標準治療がないがん薬物動態などの機序をしっかりと見ながら使っていくということですね。

■ **高分子ミセルに内包することで、これまで副作用が強くて使えなかった抗がん剤も使えるのではないかと考えもありますね。**

濱口：今、薬の効果や副作用を予測するバイオマーカーによる個別化治療が進んでいますが、それでも分類できないがんはたくさんあり、その場合は従来通り、エビデンスがある抗がん剤で治療します。同じ抗がん剤でも投与の時間の長短で効果や副作用が変わることがあるくらいで、高分子ミセル化することで副作用が軽くなるなら、使えなかったものが使えるよ



うになります。例えばプラチナ製剤は半年くらいで蓄積毒性によって神経障害が起きます。がん組織への集積性が高い高分子ミセル製剤なら、神経に蓄積しない可能性があります。

宮田：耐性がんは、既存の抗がん剤を内包したナノマシンが届いたとしても治らない可能性もあります。その場合、シナジー効果が期待される新しい薬を合剤としてナノマシンに内包し、2つの違う薬を同じタイミングでがん集積させればいいのではないかと考えられます（p.8参照）。そうすれば既存の抗がん剤も有効性を示すかもしれません。

工学系研究者が臨床医や企業と情報共有して連携するのが重要

宮田：サブテーマ1はとくに社会との接点が強くて、こうして企業や臨床医の方達と連携して話していくと課題がわかってきます。投与量や投与時間の話などは工学系の研究者も理解し、シェアして、ともに考えていくのは重要だと思います。研究現場では「直径100 nmくらいのナノ粒子を作れば、何でもかんでもがん集まる」というような論文が氾濫しています。しかしながら、実際にはがん組織は多様性を有するので、がんの部位やステージなどによってサイズの効果は大きく変わってきます。ですから、ナノマシンの組織透過性に関する研究は今後さらに大切になると思います（p.10参照）。ナノマシンの開発ではたかがサイズ、されどサイズです。私たちは論文のための研究に終わらないデザインを意識しています。「体内病院」という目標からバックキャストिंगをしつつ、自分たちの技術をもとに地道に一步步進むフォアキャストिंगの両方の視点で研究を進めていきたいですね。抗TF抗体のようなリガンドを使うことで、標的となる疾患部位に特異的に集積する薬物の量が増えるというエビデンスを得る



ことができれば、サブテーマ1だけでなく、サブテーマ2の血液脳関門の突破などの研究にも役立つと思います。

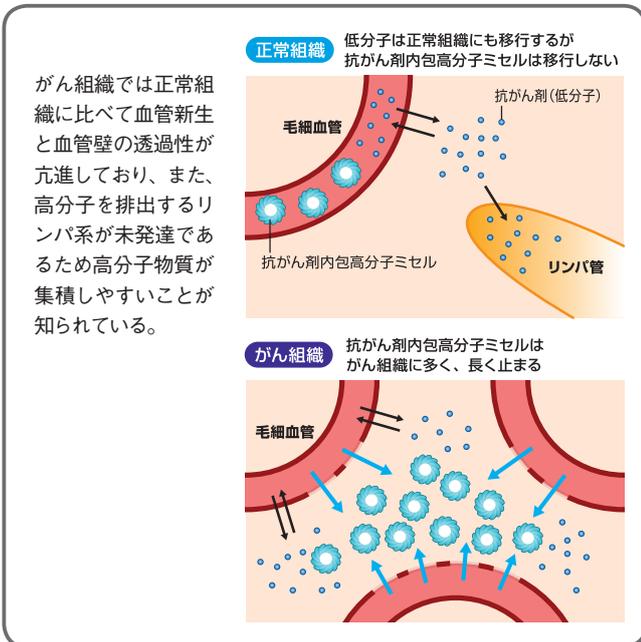
■ このiCONMに来られての印象はいかがでしょう。

宮田：ここに来たときはほかのサブテーマの人たちと新しい研究の話をしますし、さまざまな分野の専門家とも話せます。大学の研究室にはない装置もあります。共同研究を始めるときのハードルが低いですね。今、新しい共同研究のアイデアが浮かんでいるので、近々始めたいと考えています。

濱口：今日初めて訪問しました。薬の研究開発の初期段階のイメージがつかめますね。

内藤：自社の部屋もありますし、共同研究している松村研はここで動物実験をされていて、議論の場として使っています。どちらかの研究施設に行くのではなく、両方がここで会う形で研究を進めています。

図2 EPR(Enhanced Permeability and Retention Effect)効果



■ iCONMは「サードプレイス」「コワーキングスペース」になっているわけですね。では、最後にこれからの抱負をお聞かせください。

宮田：現在開発している核酸医薬封入ナノマシンでは、1~2 nm単位でサイズの制御を行い、生体内でもそのサイズが維持されていることを確認しています。このナノマシンががん組織およびがん細胞内にどのように入るのかを精緻に調べ、どういうパラメーターが重要なのか、また、治療困難ながんを叩くためにはどういう技術が必要なのかを明らかにしていきたいと思っています。

濱口：これからも、薬の開発の早い段階から関わりながら、薬の良さを引き出し、新しい薬が世に広まるのを手伝いたいですね。薬が効いて、副作用が少なくて治療が続けられてということであれば、こんな幸せはありません。

内藤：研究と臨床をつなぐ我々が宮田先生たちの開発されたナノマシンと合うがんを見極めて、ナノマシンをよりよく加工し、濱口先生ら臨床医に薬の形でお渡しして、臨床側からのリクエストがあればサポートする。そのリクエストから薬をさらにより良いものに育てていきたいですね。

宮田：そういう形で最初から最後まで連携できるのがこのプロジェクトの強みですかね。



■ 多くのがん患者さんたちが効果の高い、副作用の少ない薬を待っています。研究開発の進展を期待したいと思います。

(聞き手：サイエンスライター 小島あゆみ)

用語解説

*1 DDS

Drug Delivery Systemの略。薬物送達システム。抗がん剤や造影剤などの薬物や、遺伝子などの生理活性物質の治療効果を上げ副作用を減らすため「必要な時に、必要な場所で、必要な量だけ作用させる」ことを目的とした技術の総称。

*2 抗組織因子抗体

組織因子(Tissue factor: TF)は外因系血液凝固反応の開始因子であり、がん細胞やがん組織の血管で多く発現している。膵臓がん、脳腫瘍、胃がんなど多くのがんにおいて、TFの発現が高いほど、がんの悪性度が高く予後が悪いとされている。そこで、TFを標的にした抗組織因子抗体やDDSの開発は、難治性がんに対する有効な治療法につながるものと期待されている。

がん幹細胞^{*1}を狙い撃ちする ナノマシンの開発に成功

～アスベスト被ばくが原因となる悪性中皮腫^{*2}モデルに対する奏功を確認～

アスベストにばく露されることによって引き起こされる悪性中皮腫は、有効な標準治療法が確立しておらず、新しいがん治療薬の開発が待ち望まれています。今回、悪性胸膜中皮腫組織に選択的に集まり、がん細胞内で薬剤を放出して治療することが可能なナノマシンの開発に成功しました。将来この成果をもとに、中皮腫などの難治がんに対する有効な治療法の確立に貢献できると期待しています。



Hiroaki KINOH
喜納 宏昭

ナノ医療イノベーションセンター
主幹研究員
片岡・喜納ラボ 副ラボ長



Horacio CABRAL

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

悪性中皮腫は、化学療法や放射線療法など従来のがん治療の効果がないことが知られており、がん幹細胞が多く存在するものと考えられています。そのため現在、悪性中皮腫のがん幹細胞に対する治療薬の開発が世界中で精力的に行われています。

我々は、がん幹細胞マーカーとして知られるアルデヒドデヒドロゲナーゼ(ALDH)を用いた検証を通じ、悪性中皮腫ではがん幹細胞が多いことを見出しました。続いて、その活性を指標に、がん幹細胞に対して有効な物質の探索を行った結果、スタウロスポリン^{*3}はがん幹細胞を殺傷する効果が著しく高いことを発見しました。

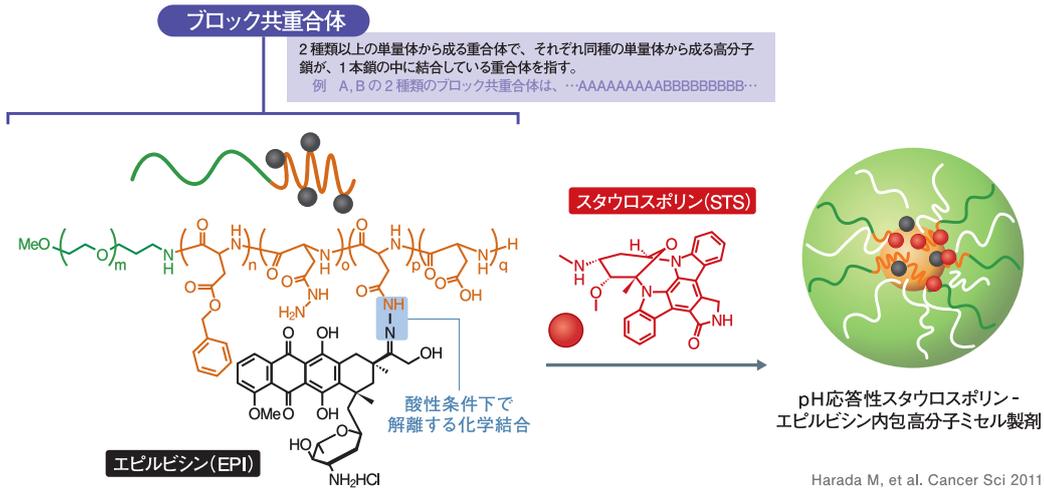
一方で、スタウロスポリンは、水に溶けにくく、血中では失活するという難点があります。それを解決するため高分子ミセルへの内包を試みたところ、本研究グループで既に構築していたエピルピシン内包高分子ミセル^{*4}にスタウロスポリンを効率的に内包できることがわかりました。また、そのスタウロスポリン-エピルピシン内包高分子ミセルは、がん組織周辺およびがん細胞内の低pH環境に応答して、エピルピシンの放出に伴い、スタウロスポリンが放出されることを確認しました(図1)。さらに、この高分子ミセルは抗がん剤が効きにくい治療抵抗性のがん幹細胞に対しても効果があることを細胞実験より明らかにしました。

そこで、スタウロスポリン-エピルピシン内包高分子ミセルの悪性中皮腫に対する治療効果の確認を行うため、この新規の高分子ミセルを悪性胸膜中皮腫モデルマウス^{*5}に経静脈投与して3ヶ月間の生存率を調べました。結果は、無治療群は1ヶ月、エピルピシン治療群は2ヶ月弱で全例が死亡し、エピルピシン内包高分子ミセル治療群は約3ヶ月で全例の70%以上の死亡が確認されたのに対して、スタウロスポリン-エピルピシン内包高分子ミセル治療群では、3ヶ月を経過しても全例の生存が確認できました(図2)。加えて、投与休止後から9ヶ月が経過しても、半数以上の個体ががんの再発が見られませんでした。

これらの結果は、がん幹細胞が多く存在するがん組織の効果的な治療には、既存の抗がん剤とスタウロスポリンを組み合わせた合剤化ナノマシンが適していることを示唆しています。実際に、スタウロスポリン-エピルピシン内包高分子ミセルは、その他のがん(肺がん、腎がん、乳がんなど)のモデルマウスにおいても高い効果を示すことを確認しました。

我々は、将来的にこの成果を発展させることで、再発・転移を引き起こす悪性度の高いがんに対する有効な治療法の確立に貢献したいと考えています。

図1 新規ナノマシンの開発



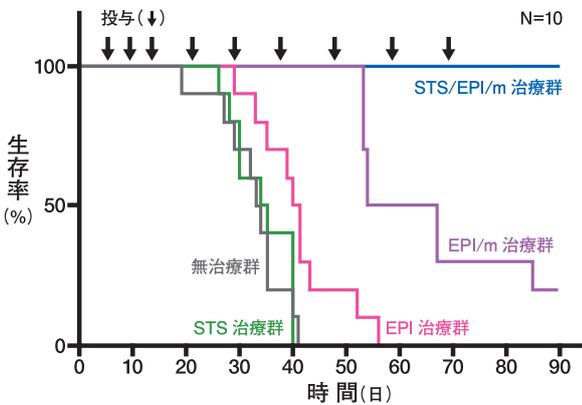
エビルピシンは、ブロック共重合体と化学的に結合している。一方、スタウロスポリンはエビルピシンとの相互作用によって、化学結合なしで高分子ミセルに内包される。

pH応答性高分子ミセルの細胞内での薬剤放出のメカニズムは、(1) エンドソームと呼ばれる細胞膜が陥没した小胞を介してミ

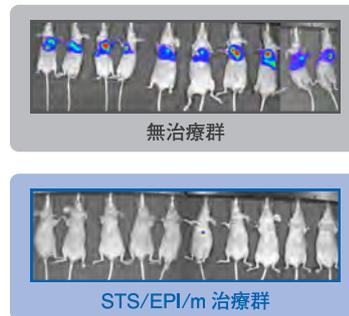
セルが細胞内に侵入し、(2) エンドソーム内のpH低下で化学結合が解離することで、(3) ミセルから薬剤が放出されることが知られており、本研究の新規高分子ミセルも同様のメカニズムで、エビルピシンとスタウロスポリンを細胞内で放出することができる。

図2 悪性胸膜中皮腫モデルマウスに対する新規ナノマシンの効果

a 各治療群のマウス生存率の推移



b 生体内の腫瘍イメージ



a. 図に未記載の治療群を補記する。EPIとSTSを合わせて投与した治療群では、約2ヶ月で生存率が0%となり、EPI/mとSTSを合わせて投与した治療群では、EPI/m治療群と同様に3ヶ月で生存率が30%を下回った。

b. 青～赤色部分が腫瘍検出部位。STS/EPI/m治療群以外のほとんどマウスで腫瘍の存在を確認した。

EPI/m: エビルピシン内包高分子ミセル
STS/EPI/m: スタウロスポリン-エビルピシン内包高分子ミセル

用語解説

*1 がん幹細胞

近年、がん組織は単一の細胞集団ではなく、多くのがん細胞はごく少数の「がん幹細胞」から生じると考えられている。がん幹細胞は、抗がん剤治療や放射線療法など、従来のがん治療に対して抵抗性を示すことが知られている。そのため、がん幹細胞が多い組織は、再発や転移を引き起こしやすい、悪性度の高いがんになると考えられている。

*2 悪性中皮腫

胸腔または腹腔の内側を覆う膜に悪性(がん)細胞が形成される病気のこと。発症すると1年以内にほとんどの方が亡くなる悪性度の高いがんである。原因の大半はアスベスト(石綿)の吸引で、アスベストのばく露量が多く、その期間が長いほど発症の危険性が高くなる。悪性胸膜中皮腫は、肺と胸郭の内側を覆う膜(胸膜)に発症した悪性中皮腫を指す。

*3 スタウロスポリン

大村智氏(2015年ノーベル生理学・医学賞)が発見した抗生物質で、強力にアポトーシス(細胞死)を誘導することが知られている。正常細胞にも作用するために強い副作用があり、がん治療において実用化はされていないが、がん細胞だけに送達できれば、強力な抗がん剤になると考えられている。

*4 エビルピシン内包高分子ミセル

エビルピシンは抗がん剤の一種で、がん細胞のDNAに結合して遺伝子の合成を阻害することで抗腫瘍効果を示す。エビルピシンミセルとは、エビルピシンが複数のブロック共重合体で包まれた高分子ミセルのことを指す(図1参照)。同ミセルは現在、臨床第I相試験に入っており、実用化に向けて進んでいる。

*5 悪性胸膜中皮腫モデルマウス

マウス胸腔内に悪性中皮腫細胞を接種し、人工的に悪性胸膜中皮腫に罹ったマウスのこと。

参考文献

H. Kinoh, Y. Miura, T. Chida, X. Liu, K. Mizuno, S. Fukushima, Y. Morodomi, N. Nishiyama, H. Cabral, K. Kataoka, Nanomedicines eradicating cancer stem-like cells in vivo by pH-triggered intracellular cooperative action of loaded drugs. ACS Nano 10 (6) 5643-5655 (2016)

がんに対するDDSの効率を高める 新しい腫瘍血管透過経路を発見!

腫瘍血管で時空間的に不規則な破綻が生じ、そこから高分子ミセルが血管外のがん組織へ噴出するという、極めて動的な現象を発見しました。この現象のメカニズムを解明し活用することができれば、特に難治がんに対する新しい薬物送達法の開発につながるものと期待されます^[1]。



Yu MATSUMOTO

松本 有

東京大学医学部附属病院
耳鼻咽喉科・聴覚音声外科 助教

腫瘍血管は脆弱で透過性が高いことが知られています。これまでのEPR効果^[2](p.7図2参照)の概念では、腫瘍血管には細胞間隙やフェネストラと呼ばれる細胞内小孔などの透過性の高い孔があり、これを介して徐々に高分子物質が血管外へ漏出するとされています。多くのDDS(p.7参照)製剤は、このEPR効果を利用して抗腫瘍効果を発揮します。

ところが隣臓がんやスキルス胃がんなどの難治がんに対しては、DDS製剤は理想的な治療効果を得られないのが実情です。一つの理由として、難治がんに特徴的な厚い間質形成が挙げられます。粒子径の大きいDDS製剤はこの間質を突破できず血管近傍に留まることがわかっており、片岡らの研究チームはこれまでに、粒径を小さくすることで間質を突破できることを示してきました^[3]。

本研究では、高分子ミセルの腫瘍内分布について、短い撮影間隔で長時間かつ詳細に観察しました。その結果、腫瘍血管で時空間的に不規則な破綻が生じ、そこから高分子ミセルが血管外組織へ噴出するという現象を発見しました(図1)。噴出は概ね60分以内に収束する現象であるため、従来の固定薄切を伴う組織学的手法ではとらえることが不可能でしたが、近年の我々の取り組みにより、マウスの麻酔管理や撮影技術が向上したこと^[4]、また高い血中滞留性を持つ高分子ミセルを開発したことで、DDSの腫瘍内分布様式の時空間的な情報の取得を実現しました。

粒径の異なる2種類の高分子ミセルを投与し、画像解析

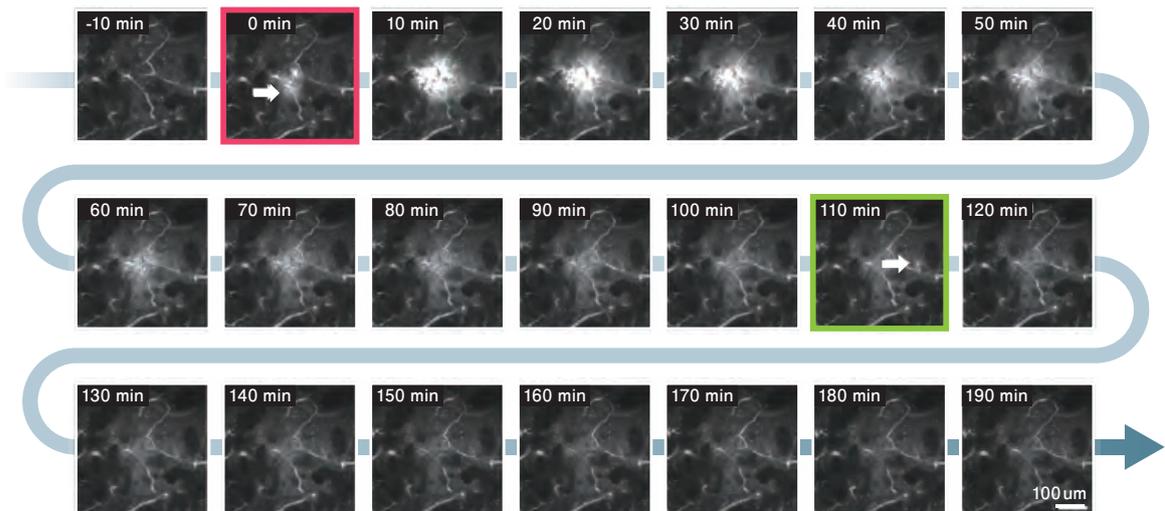
やコンピューターシミュレーションの結果、噴出の発生頻度は血管とがん細胞との距離と相関すること、噴出速度は腫瘍血管内外の圧力差を駆動力とすること、噴出後の拡散は間質密度に左右されること、などが判明しました。

本研究は「静的な孔」とは別に、短時間だけ開閉する「動的な隙間」からの「噴出」を新たに提唱するものです。今後の研究によって噴出のメカニズムを解明し、これを誘発あるいは抑制することができれば、DDS製剤を効率よくがん組織内まで到達することができるようになるかも知れません。難治がんに対する新しい治療法の開発につながるものと期待されます。

参考文献

- [1] Matsumoto, Y., Nichols, J. W., Toh, K., Nomoto, T., Cabral, H., Miura, Y., Christie, R. J., Yamada, N., Ogura, T., Kano, M. R., Matsumura, Y., Nishiyama, N., Yamasoba, T., Bae, Y. H., Kataoka, K., Vascular bursts enhance permeability of tumour blood vessels and improve nanoparticle delivery, *Nat Nanotechnol*, 2016, 11, 6, 533-538
- [2] Matsumura, Y., Maeda, H., A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs, *Cancer Res.*, 1986, 46, 12 Pt 1, 6387-6392
- [3] Cabral, H., Matsumoto, Y., Mizuno, K., Chen, Q., Murakami, M., Kimura, M., Terada, Y., Kano, M. R., Miyazono, K., Uesaka, M., Nishiyama, N., Kataoka, K., Accumulation of sub-100 nm polymeric micelles in poorly permeable tumours depends on size, *Nat Nanotechnol*, 2011, 6, 12, 815-823
- [4] Matsumoto, Y., Nomoto, T., Cabral, H., Matsumoto, Y., Watanabe, S., Christie, R. J., Miyata, K., Oba, M., Ogura, T., Yamasaki, Y., Nishiyama, N., Yamasoba, T., Kataoka, K., Direct and instantaneous observation of intravenously injected substances using intravital confocal micro-videography, *Biomed Opt Express*, 2010, 1, 4, 1209-1216

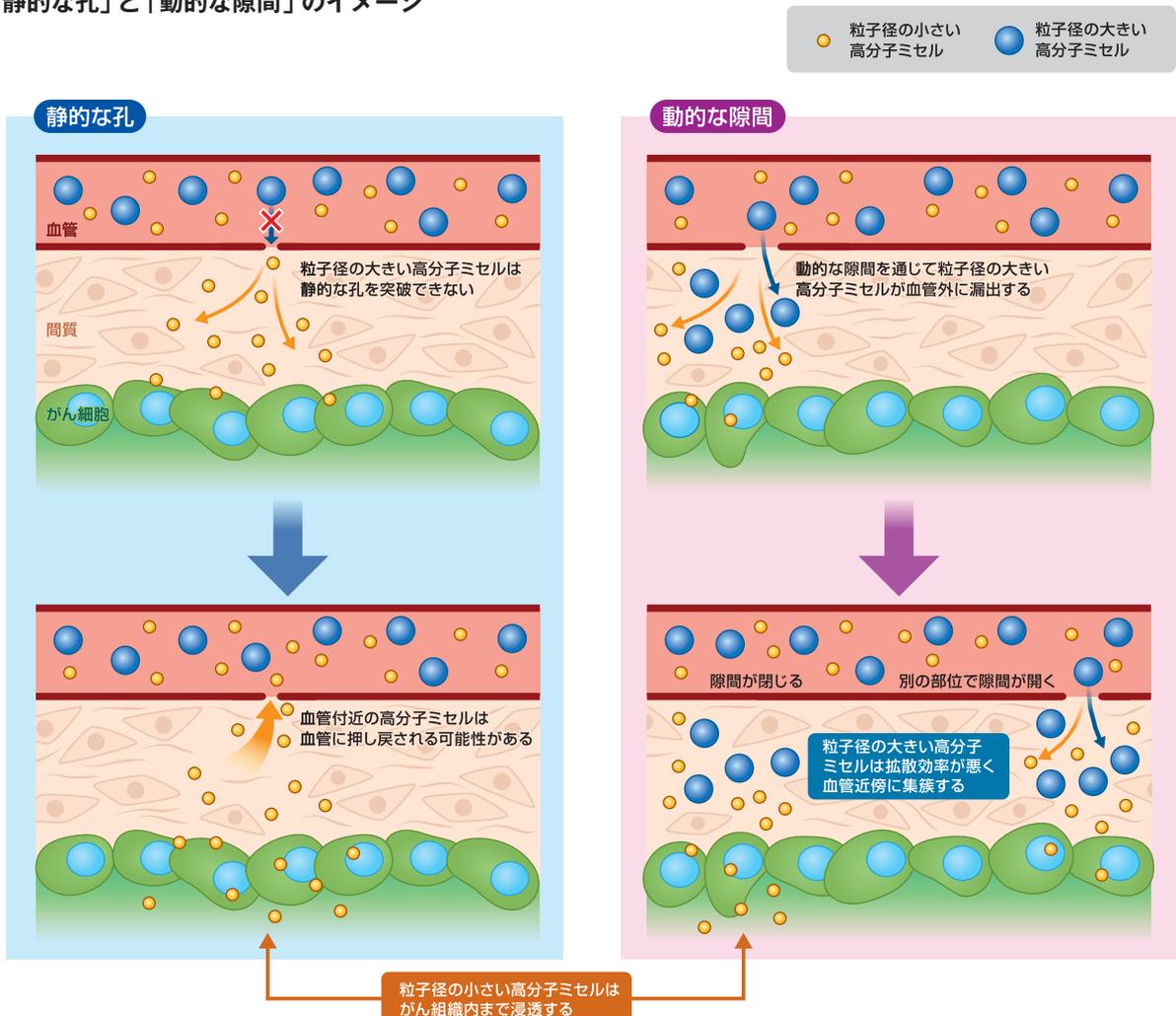
図1 典型的な噴出の様子



高分子ミセルは血中滞留性が良いため、蛍光標識すると腫瘍血管を識別できる。膵臓がんモデルの腫瘍血管の一部から急激に高分子ミセルが噴出し(0 min)、一気に周囲組織に拡がる。噴出は30-60分で収まり、血管外へ

噴出した高分子ミセルはその後拡散する。画角中央付近に大きな噴出(0 min、赤枠)、やや右の別の部位では小さな噴出(110 min、緑枠)を認める。

図2 「静的な孔」と「動的な隙間」のイメージ





持田 祐希
Yuki MOCHIDA

川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター
片岡・喜納ラボ 主任研究員

あらゆるがんを完全治癒させる薬を実現させるために、抗がん剤を運ぶナノマシンのデザインを考案し、その機能や薬効を評価している。

直感力を高め、理想を追求する

商人の街・大阪に生まれ、田園都市・鳥取で育った私にとっての理想の街は、活気のある商店街と豊かな自然が共存しつつ、都内の主要な駅へのアクセスが便利な街です。ここ数年は、このような理想の街を探すことが休日の趣味となっており、都内の様々な街に出かけては街探検を楽しんでいます。実際に街に足を運んでその雰囲気を体感すると、インターネットの情報からは得られなかったその街の本当の良さや個性を知ることができます。特に直感で得た街の印象は本質を捉えていることが多く、私が最も大切にしているものです。ただ、直感とは過去の総合的な経

験や知識を元に行っているため、そもそもの経験や知識がない場合にはただの当てずっぽうと変わりません。直感の精度を高め、現に有用な基準とするためには、日頃から経験や知識を十分に身に付けておく必要があります。私の携わっているがんを撃つナノマシンの研究においても、試行錯誤の中で直感的に成功すると感じるナノマシンのアイデアが浮かぶことがあります。そのようなアイデアを埋もれないようにすることはもちろん、地道に知識と経験を積むことによって直感の精度を高め、次世代医療の中核となり得る高機能なナノマシンを次々と生み出していくことで、スマート

ライフケア社会の実現に貢献したいと思っています。

ちなみに東京でひたすら理想の街を追い求めた結果、私の新居は神奈川県川崎市になりました。



世界中から集まった片岡・喜納ラボの皆と。

Sabina QUADER

川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター
片岡・喜納ラボ 主任研究員



家族と周囲の支えを胸に 人のためになる研究を続けたい

私はバングラデシュ人です。バングラデシュで生まれ育ちました。

生まれ故郷のチッタゴンにあるチッタゴン工科大学で2年間講師として教鞭をとり、その後、奨学金を得てオーストラリアのブリスベンにあるグリフィス大学で博士号を取得しました。

2010年11月、日本学術振興会外国人特別研究員プログラムの支援を受けて来日し、東京大学大学院マテリアル工学専攻 片岡一則研究室の一員となりました。ナノ医療イノベーションセンター(iCONM)には、2015年、片岡・喜納ラボの主任研究員として移ってき

ました。DDSの研究では世界のトップリーダーである片岡教授に直接指導を受けながら研究ができることに、とても恵まれていると感謝しています。私は主にナノ医療技術を用いて難治性がんの診断・治療などの実現を目指して研究をしています。

現在、私はライター、研究者、映像作家でもある夫と、8歳になる娘と共に日本に住んでいます。残念ながら私の日本語はまだですが、ベンガル語、英語、日本語を流ちょうに話す娘が助けてくれています。来日して5年になりますが、日本は治安が良く、人々も誠実で、温かく、ひかえめで、すばらしい国

だと思います。日本には、最先端の技術と、伝統が同時に存在しています。私たちにとって毎日の生活は、ユニークな発見に満ちています。

あらゆるがんに効く新しいナノ治療薬を開発中。特に今は、抗がん剤が届きにくい脳腫瘍や転移性の乳がんをターゲットに研究をしている。



好奇心旺盛な可愛い娘と一緒に。

にしている コト

上野 勝

Masaru UENO

JSRライフサイエンス株式会社
研究開発第四チーム(リキッドバイオプシー) 主任研究員



リキッドバイオプシーが注目されている中、その分野の研究に使用できる研究試薬開発と診断薬に向けてのトランスレーショナルリサーチの推進を行っている。

自分の健康を考えることで新たな関心が広がる

COINSでは体内病院というコンセプトのもと、人の健康寿命を延ばすという大きな夢にトライしています。実用化はまだ先になるでしょうが、その大きな夢に学ぶことはたくさんあります。

最近では、MBLのイチローの3000本安打のニュースを見ながら、高いレベルで長く健康を維持することで偉大な記録が生まれることを実感しました。そして研究開発という仕事も、高いレベルで長く健康を維持することが重要であるという気持ちも強くなってきました。

COINSで提唱されている体内病院の実用化がまだ先であることを考えると、健康を長く

維持するために、今自分にできることを考えました。そして、安易なまでにシンプルな答え、「運動」と「サプリメント」にたどり着き、テニスを始めて体力向上を図りながら、サプリメント効果について調べる日々が始まりました。

運動をすることで、昼間気分は爽快ではあるのですが、夜になると疲労感が濃いこの頃、今度は疲労とは何かを調べるようになりました。調べてみるとなかなか面白い分野であって、疲労を感じるのは活性酸素による脳への刺激であるらしいのです。脳内活性酸素を取り除けるのは、βアラニンとヒスチジンの結合したジペプチドのカルノシン類でサプリメントとして

購入できます。ポリフェノールのような複雑な構造ではなく、単純なペプチドが効果を発揮するのに大変興味を持ち、試しに飲みながら夜は関連論文を読みながら過ごしています。そんなこと夜までやっているから疲れる(疲労)と家族に冷めた目でみられますが…。将来的には、体内病院を使つての健康のために、疲労をなくすことができる研究が必要ではないでしょうか。



アメリカキャンディーを食べている、かわいい3人の子ども。



革新的ながん治療の実現を目指し、薬剤放出ナノマシンの研究を行っている。

千田 司

Tsukasa CHIDA

興和株式会社 医薬事業部 富士研究所
DDS研究部 DDSグループ 研究員

「体内病院」の実現を我が子の成長と重ねて

私が大切にしているものは「家族と過ごす時間」です。

興和株式会社富士研究所(静岡県富士市)とナノ医療イノベーションセンター(神奈川県川崎市)を歩き来しながらの研究業務の中、妻、そして今年で1歳になる長男と過ごす時間は、日々の疲れを癒すかけがえのないひとときです。特に休日は、感情表現が豊かになってきた息子に向けてさまざまな景色を見せてあげることが心掛けており、ナノ医療イノベーションセンターに隣接する多摩川土手を散歩したこともあります。

思えば、このCOINSプロジェクトの研究

拠点である、ナノ医療イノベーションセンターも設立後1年を迎えます。長男の誕生に期待と不安を感じながら、COINSと弊社の連携研究室の開設に奔走していた日々がついにこのように思い返されるほど、あっという間の1年でありました。

最先端の研究設備の中、企業として成し得ることは何か?まずはそのための研究環境を整えるところからのスタートでありましたが、iCONMのスタッフの皆様や職場の先輩方に支えられつつ、少しずつ前進し続けているところです。まだ伝い歩きしかできない長男同様、興和の来るべき未来への挑戦はまだ始

まったばかりです。

また、COINSの掲げる20年後のビジョンに家族の未来を重ねて考える時、我が子が成人を迎える頃には「体内病院」が実現されていなければならないことを思うと、未来への期待感に胸が膨らむと同時に、一研究者として身の引き締まる思いです。



静岡のランドマーク、富士山とともに息子と。

第6回全体会議

2016年6月3日(金)、川崎生命科学・環境研究センター(LiSE)大会議室において、COINS第6回全体会議を行いました。

本会議は、全参画機関参加のもと、半期毎に開催しています。

今回は、第1フェーズ(2013～2015年度)における取り組みの成果を踏まえ、『体内病院の実現に向け、第2フェーズで何をするか(決意表明)』を主旨として各サブテーマリーダーおよび参画機関が発表しました。

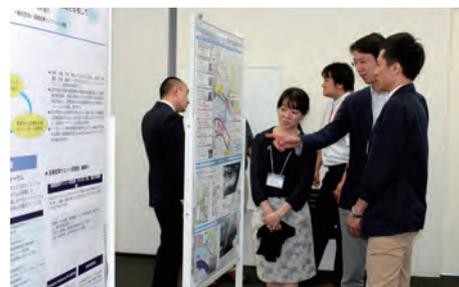
川崎市は、これまでの成果と今後の計画や展望を踏まえ、持続的なイノベーション創出に向けた取り組みを、COINS研究推進機構は機構および川崎市産業振興財団の取り組みとしてコンプライアンスの整備状況を中心に報告しました。

また、研究成果のポスターセッションを設け、29件の発表に活発な情報交換が行われました。

第2フェーズへ突入り、「体内病院」の実現に向けて、参画機関の結束をますます強める大変有意義な全体会議となりました。



会場全体の様子



ポスターセッション



ディスカッション



懇親会

トピックス 2015年10月～2016年6月

- 2015年10月30日：【受賞】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 一木隆範准教授(COINSサブテーマ4リーダー)の研究室(赤木貴則氏、花村奈未氏、一木隆範氏)が、一般社団法人電気学会にて、電気学会E部門総合研究会優秀論文発表賞を受賞。受賞タイトル「マイクロ流路での細胞外小胞体の1粒子プロファイリング」。
- 2015年12月5日：【報道】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 一木隆範准教授(COINSサブテーマ4リーダー)らと株式会社ニコンの共同研究グループが、細胞の酸素代謝を細胞を傷つけずに計測できる、柔らかい光学式シート型センサを世界で初めて開発。
- 2016年1月1日：【新聞】COINSとその中核拠点のナノ医療イノベーションセンター(以下iCONM)が、病院新聞にて紹介される。
- 2016年1月4日：【報道】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 位高啓史特任准教授(COINSサブテーマ3リーダー)らが発表した論文(Messenger RNA delivery of a cartilage-anabolic transcription factor as a disease-modifying strategy for osteoarthritis treatment, *Scientific Reports*)について、記者会見を開催。変形性関節症の進行を食い止めることに成功。報道記事：日本経済新聞、ウォール・ストリート・ジャーナル日本版、東洋経済ONLINE等
- 2016年1月6日：【新聞】「ナノマシン」とiCONMが朝日新聞と朝日新聞DIGITALにて紹介される。表題「SF的医療 夢じゃない」
- 2016年1月14日：【報道】テレビ朝日系列「羽鳥慎一モーニングショー」の「そもそも総研のコーナー：抗がん剤治療は新たなステージへ」に東京大学大学院工学系研究科 片岡一則教授(COINS研究リーダー)が出演しナノマシンについて解説。

- 2016年1月30日：【報道】東京大学大学院工学系研究科 片岡一則教授 (COINS研究リーダー) のインタビュー記事が、月刊『致知』2016年3月号に掲載される。表題「かくて世紀の偉業は成し遂げられた ~人類の未来を変える新薬「ナノマシン」の研究開発に懸けた執念と創意~」
- 2016年1月31日：【報道】TBS 系列「駆け込みドクター! 運命を変える健康診断」にて「がん細胞だけを破壊する極小カプセル」として報道され、東京大学大学院工学系研究科 片岡一則教授 (COINS研究リーダー) が出演し、ナノマシンについて解説。
- 2016年2月1日：【論文】COINSに関する記事が科学技術振興機構の月刊誌「情報管理」2月号に掲載される。産学官医金連携によるオープンイノベーションの推進について紹介、イノベーションエコシステムの構築において重要であるインフラ・投資・人材育成の3つの観点から、COINSの取り組みについて概説。
- 2016年2月4日：【報道】テレビ朝日系列「羽鳥慎一モーニングショー」の「そもそも総研のコーナー：がん細胞を選んで破壊・放射線治療最前線」に東京大学大学院工学系研究科 片岡一則教授 (COINS研究リーダー) が出演し、ナノマシンについて解説 (2016年1月14日に放送されたナノマシン紹介の続編)。
- 2016年2月4日：【活動報告】iCONMとCalifornia NanoSystems Institute (CNSI) の連携を密にし、学術交流に関する協定書【Memorandum of Understanding (MOU)】を締結。
- 2016年2月5日：【新聞】「ナノマシン」とiCONMが紹介される。2/4 (木) 読売新聞 夕刊「SFを現実に 体内に入り病気を治す」2/5 (金) 日本経済新聞 朝刊 地方経済面 神奈川「ナノ医療イノベーションセンター 神奈川のエンジン 先端医療に産学官連携 超微細技術でがん治療へ」。
- 2016年2月15日：【記者会見】東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・聴覚音声外科の松本有助教 (COINS参画研究者)、山岨達也教授、東京大学大学院工学系研究科・医学系研究科の片岡一則教授 (COINS研究リーダー) らの研究チームが発表した論文 (*Nature Nanotechnology*: "Vascular bursts enhance permeability of tumour blood vessels and improve nanoparticle delivery") について記者会見を開催。がんに対するDDS (薬物標的治療) の効率を高める新しい腫瘍血管透過経路を発見。
- 2016年2月18日：【報道】川崎市のKawasaki SkyFront i-Newsletter vol.6 (2016年2月版) にて、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 一木隆範准教授 (COINSサブテーマ4リーダー) の研究が紹介される。
- 2016年2月22日：【活動報告】COINS第5回全体会議を開催。
- 2016年2月29日、30日：【活動報告】文部科学省主催、国立研究開発法人科学技術振興機構後援によるCOI2021会議に参加。
- 2016年3月17日：【報道】JST「産学官連携ジャーナル」2016年1月号「研究者リレーエッセイ」のコーナーに、片岡一則COINS研究リーダーの記事が掲載される。
- 2016年3月17日：【受賞】東京工業大学資源化学研究所 西山伸宏教授 (COINSサブテーマ5リーダー) が一般財団法人新製剤技術とエンジニアリング振興基金より第3回パーティクルデザイン賞を授賞、共同授賞者は東京大学大学院工学系研究科 片岡一則教授 (COINS研究リーダー)。授賞タイトル「難治がんの標的治療のための高分子ミセル型薬物送達システムの開発」。
- 2016年3月18日：【活動報告】ニューズレター「NanoSky vol.1」を発行。
- 2016年3月23日：【新聞】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 位高啓史特任准教授 (COINSサブテーマ3リーダー) らが開発している軟骨無形成症治療についての記事が日経産業新聞に掲載される。
- 2016年4月1日：【活動報告】iCONMにてCOINSセミナー#14を開催。
- 2016年4月5日：【活動報告】iCONMにてCOINSセミナー#15を開催。
- 2016年4月14日：【報道】COINS参画機関である東京女子医科大学先端生命医科学研究所の村垣善浩教授らが開発した音響力学的療法、年内に臨床研究を開始するとの記事が日経バイオテックONLINEに掲載される。
- 2016年4月18日：【報道】iCONM 喜納宏昭主幹研究員 (片岡・喜納ラボ 副ラボ長、東京大学 客員研究員) が発表した論文 (米国化学会発行ナノテクノロジー専門誌 *ACS Nano*: Nanomedicines eradicating cancer stem-like cells In vivo by pH-triggered intracellular cooperative action of loaded drugs) について、片岡一則COINS研究リーダー (iCONM センター長、東京大学政策ビジョン研究センター 特任教授)、喜納宏昭主幹研究員、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 Horacio CABRAL准教授 (iCONM 客員研究員) が出席し、東京大学・iCONM・COINSによる共同記者会見「がん幹細胞を狙い撃ちするナノテク抗がん剤の開発に成功」。
- 2016年5月8日：【報道】BS JAPANのドキュメンタリー番組「未来EYES」に、片岡一則COINS研究リーダー (iCONM センター長、東京大学政策ビジョン研究センター 特任教授) が出演。
- 2016年5月12日：【活動報告】iCONMにてCOINSセミナー#16を開催。
- 2016年5月16日：【報道】iCONM 片岡一則センター長 (COINS研究リーダー、東京大学政策ビジョン研究センター 特任教授) と米嶋主任研究員、東京工業大学 西山伸宏教授、量子科学技術研究開発機構 青木伊知男チームリーダーらが発表した論文 (*Nature Nanotechnology*: A pH-activatable nanoparticle with signal amplification capabilities for non-invasive imaging of tumour malignancy) について、東京大学・iCONM・東京工業大学・量子科学技術研究開発機構・COINSによる共同記者会見「がんの悪性度を検知する「ナノマシン造影剤」開発に成功」。
- 2016年5月16日：【活動報告】遺伝子・テリバリー研究会 第16回シンポジウムがLiSEにて開催される。
- 2016年5月25日：【活動報告】iCONMにてCOINSセミナー#17を開催。
- 2016年6月3日：【活動報告】COINS第6回全体会議を開催。
- 2016年6月13日：【活動報告】iCONMにてCOINSセミナー#18を開催。
- 2016年6月14日：【報道】NHK World「Medical Frontiers」に、片岡一則COINS研究リーダー (iCONM センター長、東京大学政策ビジョン研究センター 特任教授) が出演。
- 2016年6月22日：【報道】5月16日に行われた共同記者会見の関連記事がMEDTEC Japan Onlineに特集記事として掲載される。
- 2016年6月22日：【報道】公益財団法人川崎市産業振興財団発行の「産業情報 かわさき 2016年6月号」(6月1日発行) に、片岡一則COINS研究リーダー (iCONM センター長、東京大学政策ビジョン研究センター 特任教授) の記事が掲載される。

編集後記

このNanoSky Vol.2では、COINSのサブテーマ1「がんの再発・転移を大幅に抑える」ナノマシンの実現に向けた取り組みや成果にスポットを当てています。これからしばらくの間は、各サブテーマの取り組みを紹介していく予定です。本誌冒頭では、片岡一則研究リーダーがCOINSが目指すビジョン「スマートライフケア社会」、それを実現する「体内病院」、さらに体内病院の実現と「サブテーマ」の目標や取り組みとの関係性について語っています。このトップメッセージが、皆様の理解の助けになればと思います。

COINSの中でもサブテーマ1は、特に体内病院の基礎となる高分子ミセルのDDS機能を精錬させて画期的ながん治療法の確立を目指す一方、その過程で得た多くの知見を他のサブテーマに展開し、COINS全体で体内病院に向けた研究開発を進める原動力としての重要な役割も担っています。本誌の鼎談や研究トピックス1からは、体内病院を見据えたがん治療を変えるナノマシン開発の進展を、研究トピックス2からは、高分子ミセルのポテンシャルを活かして新しい知見を得る研究者の意欲を感じていただければ幸いです。その次の「COINSのメンバーに聞く」は全くの新企画で、このような最先端の研究者に対する世間の、例えばお堅いとか気難しいといったネガティブなイメージの誤解(?)を解き、COINSのメンバーに親しみを持ってもらえたらと思っています。

次号はサブテーマ4のがん診断システムをテーマに、来年3月の発行を目指しています。ご期待ください。

最後になりましたが、タイトなスケジュールにもかかわらず、快く本誌制作にご協力いただきました皆様と編集委員会のメンバーに、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

(編集長 杉本貴志)