

ナノ医療イノベーション/iCONMからの発信

## 5. 難治がん克服のためのナノ医療

出島に集まる好学者⑤ 更なる高みを目指した海外研究者との連携  
 サビーナ・カデル (公財) 川崎市産業振興財団iCONM・副主幹研究員

「ナノ医療イノベーションセンター」(iCONM)は、ナノ医療<sup>2023年04月20日</sup>に特化した公的研究機関で、国内はもとより世界中からトップレベルの研究者が集まっている。日夜取り組んでいる研究の一つが、薬剤を体内の狙った場所(多くの場合、患部)に届けるDDS(Drug Delivery System: 薬剤送達システム)だ。

### 体内の狙った患部に薬を届ける

薬剤は投与された後、血流に乗って全身に分散し、何時間か経た後に尿中や胆汁中に排出される。もし、狙った組織だけに薬剤を送達する(届ける)ことができれば、投与量を減らすことができるばかりか、正常な組織を薬剤に暴露させるリスクも少なくできる。

さらには脳や筋肉、がん組織などは、薬剤が浸透し難い組織であることが、しばしば治療の妨げとなる。このため、こうした組織に薬剤を浸透させる技術の研究開発は、医療の進歩に大変重要である。

iCONMでは、ポリエチレングリコール(PEG)とポリアミノ酸(PA)からなる鎖状の高分子化合物に薬剤を連結させたものを水中で自然に凝集(自己会合)した「高分子ナノミセル」(スマートナノマシン<sup>®</sup>: 以下ナノマシン)を基本構造に、用途に応じて様々なDDS機能を持たせることに成功している。

一般に、ナノミセルを用いたDDSを「ナノDDS」、その結果として実践できる医療技術は「ナノ医療: nanomedicine」と呼ばれる。本稿では、iCONMが目指す難治がん治療の取り組み「ナノDDS」について紹介する。

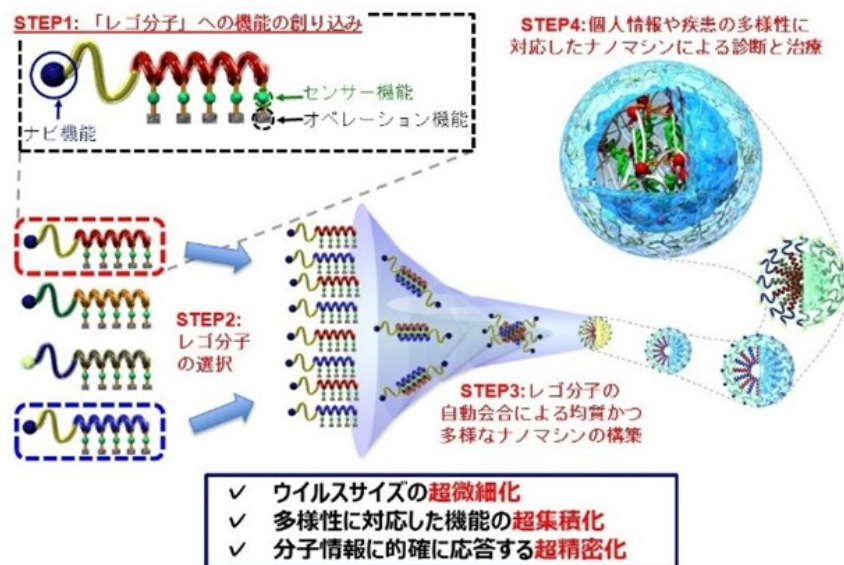


図1: 自己会合による薬剤搭載ナノマシンの構築=iCONM提供(以下★)

### 難治がん 男性4人に1人、女性6人に1人

2022年11月に国立がん研究センターが発表した統計によると、日本人ががんで死亡する確率(2021年のデータに基づく)は、男性で26.2%(4人に1人)、

女性で17.7%（6人に1人）とのこと。かつては、3人に1人ががんで亡くなると言われていた時から比べると、がん治療も大きく進歩しているのだといえる。

しかしながら、いまだ治療の難しい「難治がん」というものもあり、その代表格として膵臓（すいぞう）がんがあげられる。他にも、臓器別5年生存率だけを見ると比較的予後が良いとされる乳がんや胃がんでも、ホルモン剤やある種の抗がん剤が効きにくいトリプルネガティブ乳がんやスキルス胃がんのように予後が悪いものや、グリオブラストーマ（GBM：神経膠腫＝しんけいこうしゅ）という進行が早く再発率も高い脳腫瘍（しゅよう）もある。

難治がんであっても、早期に発見し、外科手術で取り除くことができれば予後もそう悪くないこともあるが、早期発見が難しく、初診時に進行がんとして診断されることが少なくない。また、進行がんであっても副作用を制御しながら、がん組織を小さくし、あるいは消失させることができる抗がん剤が効きにくい。

近年の研究によれば、難治がんの特質として「間質」と呼ばれる線維組織が発達し、それがバリアーとなって薬剤や免疫細胞ががん組織に流入することを阻害しているようだ。特定の遺伝子発現（遺伝情報に基づいてたんぱく質が産生されること）の異常が、正常な細胞ががん化する原因となることも分かってきた。

例えば、難治がんでは、後述するPRDM14というたんぱく質が多く発現していることが知られている。このたんぱく質は、細胞の増殖を促し、胎児の成長にかかわるとされるが、出生後は発現しなくなる。PRDM14を発現している細胞は免疫細胞の攻撃から守られる性質があり、これが何かの原因で活動を再開すると、難治がんを生み出すという。

## ■ がんだけを標的に

がんは、正常な細胞が物理的、化学的要因によって遺伝子が傷ついて、がんが発生することが知られている。実は、このような遺伝子損傷は毎日のように起きていて、その都度、傷ついた遺伝子を修復し、修復が困難な場合にはがん化する前に自らその細胞を死滅させる防御機能を生体は持っている。防御機能が何らかの原因で働かなくなると細胞のがん化が起き、がん細胞が誕生する。この段階であっても、通常は免疫機能が働き、誕生したがん細胞は速やかに駆逐されるが、それも機能しないとがん細胞は増殖し、「悪性腫瘍」として検知される。

このようにがん細胞も人の細胞であることは変わりなく、がん細胞に作用する薬剤は正常細胞にも作用してしまうため、他の疾病の治療薬と比べて副作用の度合いが強くなってしまふ。それゆえ、DDS技術を用いた理想的な抗がん剤は以下の要件を満たすものとなる。

- ① 投与後、正常細胞には届かず、がん細胞だけに届く
- ② がん組織の中でだけ活性化されて効果がでる
- ③ 難治がんではバリアーとして機能する線維組織を突破できる

①に関しては、分子サイズが大きくなると正常組織に比べてがん組織に集まりやすくなるEPR効果という現象が知られている。ナノマシンのサイズは30-50nmで、正常組織にある血管のすき間からは漏出できない。それに対して、がん組織にある血管には、100nm程度の隙間があるため、ナノマシンは血管から漏出してがん細胞に作用することができる。

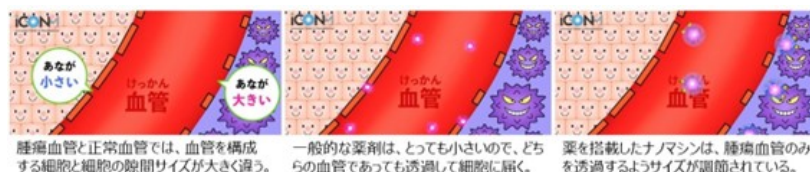


図2：EPR効果＝★



②に関しては、ワールブルグ効果と呼ばれるがん組織が正常部位に比べて酸性に寄っているという現象を利用する。これは、がん細胞が酸素不足の状態でも生きられるように嫌氣的呼吸を行っており、副産物として乳酸を産生することが酸性となる要因である。また、この呼吸法には大量のブドウ糖摂取が必要で、PET検査はこの特性を利用したものである。

③に関しては、uPICと呼ばれる世界最小のナノマシンが開発されており、トリプルネガティブ乳がんにおけるPRDM14の発現を抑制する核酸医薬を搭載したナノマシンが第I相臨床試験として既に使用されている。

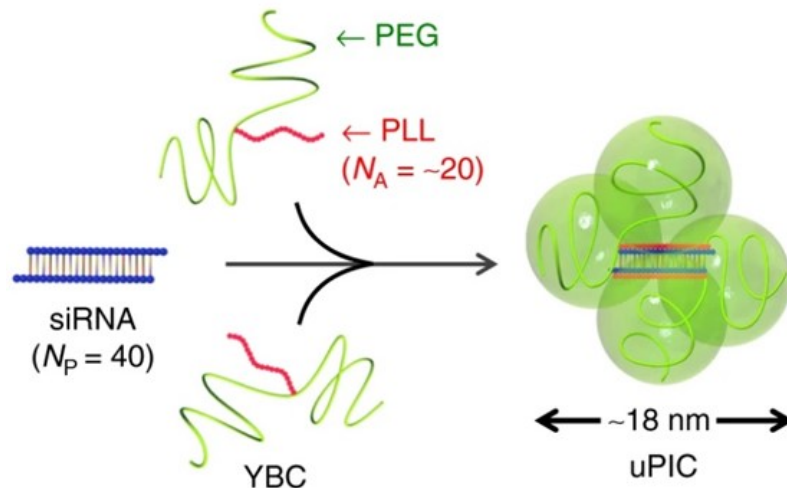


図3：uPIC（Unit Polyion Complex）マイナスの電荷をもつRNA鎖に対して、プラスの電荷をもつポリリジン（PLL）が静電的に2分子会合してできる複合体。PEGがY字形に2分子結合したものが安定な構造となる。K.Miyata et al., Nature Communications, 10, 1894(2019) = ★

## 質の悪い脳腫瘍 神経膠腫（GBM）

質の悪い脳腫瘍として知られるGBMの中でも、がん抑制遺伝子のひとつであるPTEN遺伝子に異常がある場合は十分な治療法が確立していない。その理由として、GBMはがん細胞を攻撃するTリンパ球ががん細胞の中に侵入することを阻止するバリアーが発達し、免疫反応が抑制されている傾向にあることが挙げられる。

そこで、iCONMの喜納宏昭・主幹研究員らのチームは、細胞にアポトーシス（自死）を起こさせ、免疫反応を呼び戻す力がある「エピルピシン」という古くからある抗がん剤に着目した。

エピルピシンには副作用として強い骨髄抑制（赤血球や白血球、血小板といった血液細胞の産生に異常を来す）があることが知られている。その副作用を緩和する目的で、ナノマシンに搭載したものをGBMマウスモデルに投与し、効果を調べた。また、エピルピシンの効能でTリンパ球のがん細胞の中へ侵入が可能となったことで、免疫チェックポイント阻害剤（ICI）との併用を検討した。さらに、免疫誘導細胞死（免疫細胞を誘導する旗が、死んだがん細胞に立つタイプの細胞死）を引き起こすエピルピシンをがん組織に選択的に届けるとともに、ICIを併用することで、相乗効果に期待した。

その結果、GBMを脳に移植したマウスでもよく効き、生存期間は有意に延長した。安全性の点でも、ナノマシンに搭載することで副作用の骨髄抑制は、有意に減少した。注1

## PRDM14と難治性乳がん・膵臓がん

PRDM14は、2007年に乳がん組織でよく発現する転写因子（遺伝情報に基づいたたんぱく質合成を調節する物質）として世界ではじめて日本の研究者が報告した。その後、2017年にiCONMの谷口博昭・客員研究員（慶応大学医学部）ら

は、PRDM14分子が膵臓がん等の難治がんで多く観察され、抗がん剤や免疫に対する抵抗性や転移・浸潤、血管新生をがん細胞に促すことを見いだした。東京大学では、極めて安全性・血中安定性が高く、制御したい遺伝子のmRNAに作用して、その働きを止めてしまうよう設計された短い人工RNA鎖「siRNA」が開発された。

こうして、PRDM14分子に対するsiRNAを、iCONMで開発した最小サイズのナノマシン（uPIC）に搭載した製剤「PRDM14siRNA核酸医薬候補」で、トリプルネガティブ乳がんおよび膵臓がんの動物モデルでの有効性を調べた。治癒的切除できないがんに対応するため静脈注射で投与した結果、トリプルネガティブ乳がん移植モデル、膵臓がん皮下移植モデルの双方において、がん組織の径の増大を抑制し、抗がん剤との併用で相乗的な治療効果を示すことがわかった。

さらに、遠隔転移モデルでも、転移巣が減少し、生存期間の延長が認められた。また、安全性試験（非臨床試験）で重篤な有害事象は認められなかったため、治癒的切除不能又は遠隔転移を有するトリプルネガティブ乳がんの再発患者を対象とした臨床試験（第I相）を実施している。注2

## がん組織の酸性度を利用し、薬を放出

園芸植物としてお馴染みのニチニチソウは、細胞分裂を抑制するビンブラスチンという化合物を根に含んでいて、その強い細胞毒性から様々ながんの治療に用いられる。しかし、副作用も大変強いため、臨床での使用は容易でない。それゆえ、ナノマシンへ搭載してがん組織のみに送り届けようとする試みがiCONMでも検討されてきた。

筆者のチームは、ナノマシンに搭載する上でより好ましい化学構造を持ち、胞増殖抑制効果が6倍強いタイプのビンブラスチン（DAVBNH）を抗がん剤として選択し、ナノマシンを構成する部品との連結方法について研究を重ねた。がん細胞の内部は、正常細胞と異なり酸性であるため、酸性でのみ切断される連結分子（リンカー）を発見し、その節電に適した酸性度が異なる2種類のリンカーを創成した。

また、悪性腫瘍はがん細胞の塊であり、表面から内部に向かうに従って酸性度が高くなる。がん組織に届いたナノマシンががん組織の表面だけで抗がん剤を放出してしまうと、中心部にはほとんど効果がない。筆者らが開発した酸性度が違うリンカーを使い分けることで、表面で作用するナノマシンと、内部で作用するナノマシンを使い分けることが可能となり、より効果的な抗がん作用をGBMモデルで実証した。注3

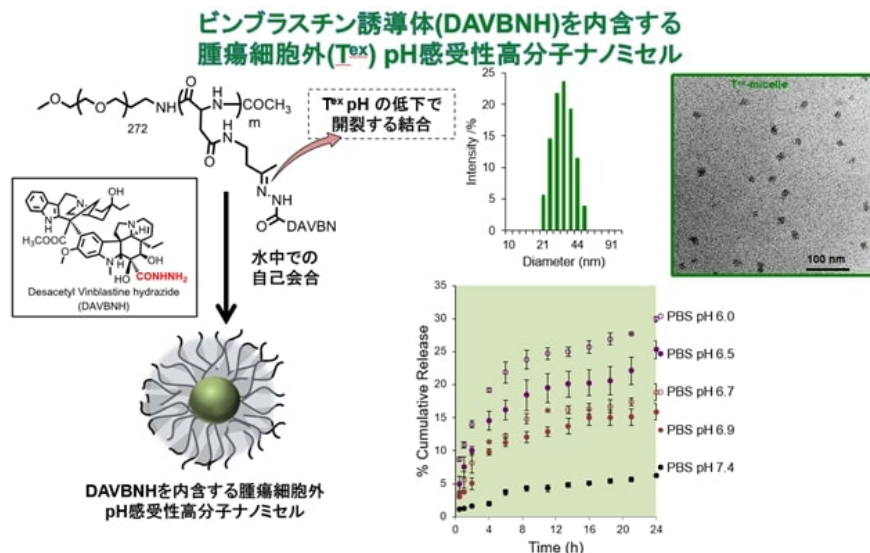


図4：酸性が強くなると開裂するリンカーを利用したナノマシンの構築 = ★



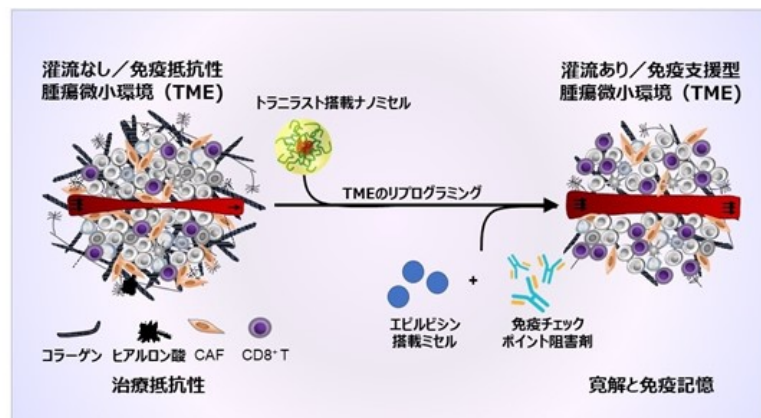
## 難治がんのシールドを破壊する技術開発

前述したように、トリプルネガティブ乳がんや膵臓がんといった難治がんは、間質と呼ばれる線維組織が発達し、まるでエネルギーシールドで覆われたエイリアンの宇宙船のように、免疫細胞や抗がん剤といった外部からの攻撃に対して抵抗性を示す。

iCONMのオラシオ・カブラル客員研究員（東京大学大学院工学研究科）らのグループは、キプロス大学との共同研究で難治がん特有の異常に発達した線維組織を正常化（弱体化）させるナノマシンの開発に成功した。同種の研究はこれまでも行われているが、治療量（有効性を示し、中毒に至らない投与量）の幅がとても小さく、安全性の問題が常につきまっていた。

本研究では、トラニラストという薬剤に着目し、それをナノマシンに搭載してがん細胞の内部まで届けた。その結果、ナノマシンを使わずにトラニラストを投与した場合（遊離型）と比べ、1/100の量でトリプルネガティブ乳がんモデルマウスの線維組織を正常化できる。つまり、より安全に難治がんのシールドを弱体化できることが可能となった。

続いて実施した、エピルピシン搭載ナノマシンおよび免疫チェックポイント阻害剤の投与の結果、トリプルネガティブ乳がんマウスでがん組織の消失を達成した。さらに、がん組織が消失したマウスに、新しくトリプルネガティブ乳がん細胞を移植しても定着しなかったことから、がん免疫を獲得することも確認でき、このことは再発の防止にもつながると考えられる。注4



トラニラスト搭載高分子ミセルは、マウス乳癌の腫瘍微小環境を効果的にリプログラミングして血液の灌流を回復させ、その結果、腫瘍への薬物送達と免疫細胞浸潤を改善した。その結果、エピルピシン搭載ミセルを用いた抗がん剤治療や免疫療法を強化し、寛解や免疫記憶につながる事がわかった。(画像はPanagi M et al., 2022, doi: 10.7150/thno.72800を基に作成)。

図5：トラニラスト搭載ナノマシンを用いた難治がんシールドの弱体化（リプログラミングとは機能分化により調節された遺伝子発現を基に戻すことをいう）＝★

## 免疫抵抗性の難治がん

難治がんのなかで、身体の防御反応として作用する免疫が働きにくいタイプをCold Cancer（冷たいがん）と呼ぶ。これは、免疫反応が患部で炎症を引き起こし発熱させることに由来するものだが、免疫抵抗性の難治がんでは前述のとおり、異常に発達した線維組織がバリアーとなって免疫細胞が患部に近づくことができず発熱が起きない。

免疫細胞が患部で産生する炎症起因为物質の中でも最も強力なものがIL-12（インターロイキン12）と呼ばれるたんぱく質で、特にがん免疫に関わるNK（ナチュラルキラー）細胞を活性化しがん細胞への激しい攻撃で相手を撃破する。そのため、昔からがんの免疫療法の筆頭格にありながら、その激しい副作用により臨床での使用は極めて限定的である。

オラシオ・カブラル客員研究員（東京大大学院工学系研究科）らのチームは、酸性の度合いに応じて切断されるリンカーを用いて、IL-12をナノマシンに搭載し、がん組織の中でも特に活発に増殖し、酸性度が高くなっている微小部位のみ

へ到達させることに成功した。経時的に変化するがん組織の内部環境に応じて、最もがん細胞が活発な部位でIL-12を放出するため、その激しい副作用も抑制できる。

また、もうひとつの欠点とされる、IL-12の作用にブレーキを掛ける役割がある抗炎症性のたんぱく質（IL-10）の産生を促進させる点も観察されなかった。このようにして、本法では、IL-10により逆作用する免疫反応をブロックすることで、免疫抵抗性の難治がんとして代表的なトリプルネガティブ乳がん に対する有効投与量を10分の1に減少させることができた。

さらに、ヒトでの試験で報告されているIL-12単体における致死量の1000倍の用量でも毒性は確認されず、これまで臨床的に扱い難かったIL-12の有効性と安全性を改善することができた。トリプルネガティブ乳がんモデルマウスを用いた実験では、がん細胞瘍の免疫細胞の浸潤レベルも上昇することが確認でき、また、免疫チェックポイント阻害剤 との相乗効果により、原発性および転移性がんの両方においてがんの消失が確認された。注5

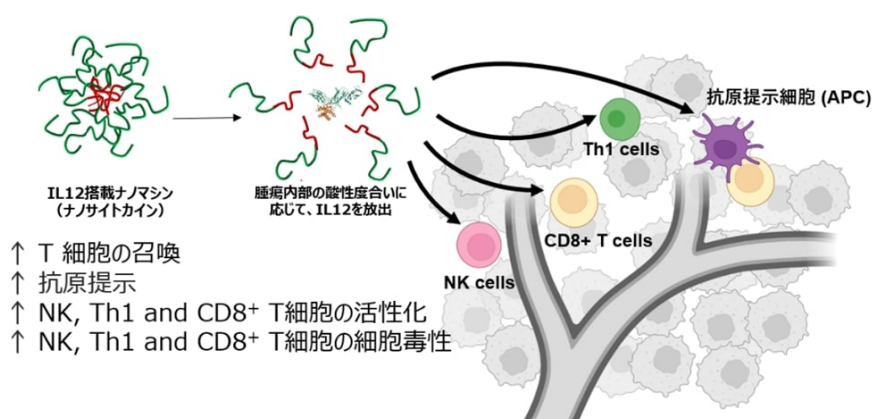


図6：IL-12搭載ナノマシンの構築と腫瘍微小領域での作用 = ★

《編集部注》ここまでの日本語訳（補足含む）と、ここからの筆者は、iCONMの島崎真コミュニケーションマネージャーです。

## 海外の研究者との共同研究 ますます重要に

今後、ますます深刻化する日本の少子高齢社会にあって人材確保は喫緊の課題となる。特に理系人材に至っては、将来、理系の職業に就きたいと考える中学生が27%にすぎない（国際平均：57%）現状を考えると、海外研究者に頼らざるをえないところは否めない。先日、某紙朝刊に留学目的で来日した外国人のうち、3年以上日本に在住する外国人の割合は40%を超えたとの記事が掲載された。国内での人材確保に苦勞するIT企業などで外国人採用意欲が高まっていることが背景にあるとされる。

ナノ医療イノベーションセンター（iCONM）は、ナノ医療に関して世界トップクラスの研究業績（トップ1%被引用論文の割合は、米国のマサチューセッツ工科大学に匹敵）をあげており、おのずから多くの留学生が毎年海外からやってくる。なかには、長年在日する者もいる。

本稿の筆者であるサビーナ・カデル副主幹研究員もそのひとり。彼女は、バングラデシュの出身で、オーストラリアのグリフィス大学で医薬品化学の研究により博士号を取得した。その後、博士研究員として来日したのが今から12年前。その後、類いまれな能力を発揮してiCONM創設時の正規研究員となり、主任研究員を経て2023年4月付で副主幹研究員に昇格した。本稿で紹介した抗がん剤搭載ナノマシンの創出においては中心的な役割を演じ、iCONMを代表する研究者のひとりであるが、彼女の役割はそれだけではない。

過去iCONMに在籍した外国人研究者は90人近くおり、その多くが海外の一線級の舞台で活躍している。これは、iCONMの大きな財産として価値をもたらしている。サビーナは、そのネットワーク維持に貢献するとともに、留学生の指導にもあたっている。スペイン・カタルーニャ国際大学との共同研究など海外からの研究資金獲得にも精力的で、今後 iCONMが目指すグローバルエコシステムの礎を着実に構築している。彼女の日本での暮らしと職場環境について語ってもらった。

「私は夫と娘と一緒に10年以上日本に住んでいますが、その間ずっと、安心感と誠実さを実感してきました。日本は本当に素晴らしい国です。娘はインターナショナルスクールではなく、日本の普通の学校に通いました。

もちろん、すべて日本語です。娘は、これからも日本で生活し勉強することを望んでいます。私たちも、日本の教育システムは、強い道徳教育、創造性、目標指向の実践的アプローチなど、世界で最も優れたものの1つだと考えています。

日本は素晴らしい国です。近代的なテクノロジーと古くからの伝統が共存しています。私は日本での経験を通じて、この近代文化と伝統文化の融合に魅了されてきました。そして5年前、川崎市内に念願だったマイホームを購入しました。近所の人たちは皆とても親切で、すでにいい絆で結ばれています。

iCONMの研究環境は、私たち、外国人研究者にとって大変恵まれたものだと思います。まずは言葉の壁が無いこと。iCONMでは、研究交流だけでなく組織運営においても英語の使用を推奨し、言葉の壁を取り除くことに注力するだけでなく、異文化交流を促進するためのイベントも随時行っています。

また、誰もが平等かつ公平に意見を述べることができる職場環境をここでは構築しています。このオープンな環境は、私たちが新しい国の文化や慣習、職場環境に早くなじみ、研究に集中するうえで特に重要です。

さらに、この職場環境は多様性が育む化学反応をうまく制御し、イノベーションが起きやすい状態を作ります。このことは、オープンイノベーション研究施設に最も重要なことです。そして、日本企業のシニアマネジメント経験者が複数常駐するiCONMの組織運営に私たちを巻き込み育てるカルチャーは、私たちのキャリア形成にとっても大変有益です。ダイバーシティーとインクルージョンが効果的に実践され、人を育てる研究所と言えましょう。

私は、ここで更にキャリアを磨き、国境を超えた研究組織として iCONMが認知されるよう頑張りたいと思います」

注1：原著 [H. Kinoh et al., ACS Nano, 14\(8\), 10127-10140 \(2020\).](#)

注2：原著：[H. Taniguchi et al., International Journal of Cancer, 149 \(3\), 646-656 \(2021\).](#)

注3：原著：[S. Quader et al., Biomaterials, 267, 120463 \(2021\).](#)

注4：原著：[H. Cabral et al., Nature Communications, 13, 7165 \(2022\).](#)

注5：原著：<https://doi.org/10.1038/s41467-022-34744-1>

(おわり)