



Title	ナノ粒子アシスト型がん化学療法の開発
Author(s)	長崎, 幸夫
Citation	癌と人. 2012, 39, p. 51-52
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19446
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

ナノ粒子アシスト型がん化学療法の開発

長 崎 幸 夫*

1. はじめに

我々は、材料工学の立場から生体中で機能するナノ粒子を設計し、薬物送達システム (DDS) やバイオイメージングへの展開を進めてきた。設計したナノ粒子表面を極限まで創り込むことにより、血液中のタンパク質と相互作用せず、高いコロイド分散安定性を示すナノ粒子の設計が実現しつつある。このようなナノ粒子は血中滞留性が大きく向上し、血管壁透過性が亢進し、リンパ回収系が未発達な腫瘍近傍に集積する傾向がある (Enhancement Permeation and Retention Effect, **EPR** 効果)。このようなナノ粒子に疎水性の抗がん剤を封入し、癌への集積効果を高め、抗腫瘍効果の向上が期待されている。しかしながら生体の防御機構は強力で、如何によりナノ粒子を設計しても投与量の半量以上は肝臓や脾臓に集積し、代謝を受けるため、**EPR** 効果における集積は最大でも投与量の1割程度しかないのが現状である。従って非特異的に分散したナノ粒子から放出される抗がん剤による副作用は必ずしも十分に軽減されることは無かった。我々はこのような経過から、生理活性部位をナノ粒子に直接結合させ、薬物の漏れ出しを抑え、さらに外部スイッチや腫瘍環境に応答して機能する新しい抗がん剤の設計を始めた。

2. ナノ粒子による癌の予防

潰瘍性大腸炎は、大腸の粘膜にびらんや潰瘍ができる大腸の炎症性疾患であり、下血、下痢や強い腹痛が生じる。この潰瘍性大腸炎は難病に指定されており、わが国の潰瘍性大腸炎の患者数は、10万人を超え、毎年およそ5,000人ずつ増加しつつある。これらの原因は、まだ明らかになっていないものの、治療法としてアミ

ノサリチル酸製剤、ステロイド、栄養療法、免疫調節剤があるが、長期予後・病気の自然史を変えるに至っていない。近年抗 **TNF α** 抗体などの生物学的製剤の有効性が注目されているが、いずれも欧米製で薬価が高く、わが国独自の薬剤開発が望まれている。潰瘍性大腸炎はこのような完治に至ることが困難であり、患者によっては10年、20年と長期にわたって断続的に症状が出るだけでなく、大腸癌へ移行していくことが少なくない。

粒子内に封入したニトロキシドラジカルにより炎症周辺で発生する活性酸素種 (**ROS**) を効果的に消去するレドックスナノ粒子 (**RNP**) を作成した。40ナノメートルのこの **RNP** は経口投与により、低分子や100nm以上の大きな粒子に比較して大腸粘膜に高度に集積するだけでなく、血中に全く取り込まれないことが確認され、マウス潰瘍性大腸炎モデルにおける著しい治療効果を示した。このような経口ナノ粒子治療は大腸癌予防薬としても期待される新しいナノ治療薬である。

3. 副作用を低減するレドックスナノ治療法の開発

がん微小環境は、正常組織とは異なる様々な特異的な性質を有する。例えば、がん組織中では、過剰に活性酸素種 (**ROS**) が産生し、炎症反応やアポトーシスなどの数多くの生理現象に関与している転写因子 **NF- κ B** (nuclear factor for κ -kinase) の活性化を惹起し、癌細胞の薬物排泄機構である **P** 糖タンパク質 (**P-gp**) の発現を亢進すること、さらに最近、細胞膜流動性を亢進し、転移がんの浸潤能を増加することなどが報告されている。**ROS** を効果的に消去する抗酸化剤の投与により、これら異常生理の発現

を制御できると考えられるものの、従来の抗酸化剤では期待されるような結果が得られていない。これは i) 低分子抗酸化剤をがん組織に効果的に集積することが困難であるだけでなく、ii) 非特異的に細胞内に拡散し、(ミトコンドリア内電子伝達系など) 正規の酸化反応による活性酸素 (善玉活性酸素と定義) に影響を与えるため、大量投与による副作用が避けられず、効果的な治療薬として機能しないことが大きな要因である。本研究ではこの炎症系転写因子の発現を我々の設計してきたレドックスナノ粒子 (RNP) によって抑制し、新たな抗がんナノ治療法を提案しようというものである。

がん細胞の皮下移植による担がんモデルマウスに RNP を局所または尾静脈投与した後、ドクソルビシン (DOX) を尾静注により投与し、移植がんのサイズを経時的に計測したところ、低分子ニトロキシドラジカル化合物では全く効果が見られない物の RNP を前投与することで抗癌剤である DOX の効果を著しく増強する事が確認された。これはナノ粒子 RNP が腫瘍近傍に集積し、効果的に ROS を消去することにより腫瘍環境を変化させ、DOX の治療効果の増強作用をもたらしたことを示唆する。また、興味深いことに DOX による心臓、肝臓などへのダメージが問題となっているが、RNP 投与

により DOX の副作用が低減することが確認された。すなわち RNP を DOX の投与前後に投与すると、DOX による障害の指標である LDH と CPK の値を有意に低減させることが確認された。これは RNP が DOX による正常組織へのダメージにより生成する ROS を消去することで抗癌剤の副作用を低減させると考えられ、これらの結果から、RNP は、抗癌剤の効果を増強するだけでなく副作用を低減させる新しいナノメディシンとして期待する事が出来る。

4. おわりに

腫瘍や炎症部にナノ粒子を集積させ、活性酸素を消去することにより微細環境を制御し、副作用を低減し、治療効果や予防効果を向上させる新しいナノ治療の種が出来つつあり、今後さらなる展開を進めていきたい。本研究に多大の支援を頂きました大阪癌研究会に心より感謝いたします。また、本研究は筑波大学長崎研究室で行われました。吉富 徹博士、大学院生の尾崎祐樹君、Long Binh Vong 君および筑波大消化器内科の松井裕史講師に感謝いたします。

*筑波大学大学院数理物質科学研究科
平成 22 年度一般学術研究助成金交付者