Osaka University Knowledge Archive

Title	癌とDDS
Author(s)	石田, 竜弘
Citation	癌と人. 2003, 30, p. 28-29
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23708
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

癌とＤＤＳ

石田竜弘*

癌細胞の“多剤耐性化”は癌化学療法における最大の問題点であると同時に，必ず克服されなければならない課題の一つです。ご承知のように，生体はその恒常性を維持するために様々な防御機構を獲得し，環境に適応しつつその個体維持を行ってきました。癌細胞の多剤耐性化は，まさに一個の細胞がいかに環境に適応し生き延びていこうとしているかを如実に示しており，抗がん剤が存在する培地の中でゆっくりと，しかし着実に増殖する耐性化細胞株を見つめていると生命の神秘を感ぜずにはいられません。

癌化学療法で用いられている抗がん剤の多くは，試験管の中(in vitro)での殺細胞効果を指標として開発が進められたため，生体内投与後は薬物の脂溶性に依存して全身に分布し，予想し得なかった副作用を発現することになりました。薬物の生体内動態と薬効とは切っても切れない関係があることは明白ですが，認識すらされていなかった時代があったこともまた事実です。私の所属する薬剤学教室では，“薬物の生体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）を理解・制御することにより最適な薬効を発現させる”ことを目的としてナノサイズキャリアー（リポソーム）を用いた薬物送達システム(Drug Delivery System：DDS)の開発を主眼に研究を行っています。DDSとは，薬物を“必要なときに，必要な場所に，必要な量だけ”送達するシステムの事をさしており，薬物を正常組織ではなく標的組織のみに送り込むことにより最大の効果を引き出そうとする戦略です。ゲノム創薬の時代を迎え，細胞内の原因分子に対して作用する分子標的薬などの開発が盛んに進められていますが，薬物の開発過程がいかに進歩しても，プロダクトとしての薬物が分子である限り，正常組織への分布を抑制し，細胞内標的部位まで薬物を効率よく送達しうるDDSの開発は必要不可欠であると考えています。

それでは，癌を治療する上でよりよいDDSとはいかなるものでしょうか？　拙いながらもこれまでの経験から，DDSデバイスには，１．血中での高い滞留性，２．血中での封入薬物の安定な保持，３．標的細胞への高い親和性，４．internalizable，５．細胞内標的部位への内封薬物の送達，という機能性が「バランス良く」備わっているべきである，ということが分かってきました。即ち，「癌組織」への薬物の送達のみならず，組織を構成している「細胞」へと視点を変え，個々の癌細胞内へ能動的に薬物を送達させる事により癌組織を死滅させようとする考え方です。耐性癌の場合，種々のATP依存的抗がん剤排出ポンプの発現により，細胞内から抗がん剤が能動的に排出されることにより耐性が成立していることが報告されていましたので，上記３～５の機能を具備したDDSデバイスは細胞膜上のポンプによる排出を回避しつつ薬物を細胞内標的部位に送達する可能性が非常に高く，その実現は多剤耐性をも克服するのではないかと期待したわけです。

そこで私達は，in vitroにおいて，1．抗がん剤（ドキソルビシン）をリポソームに封入し，2．そのリポソームを癌細胞の内在化受容体（トランスフェリン受容体）に対して標的化することによって，多剤耐性癌細胞（P糖蛋白高発現）に効率よく抗がん剤を送達することができるか検討を行いました。その結果，予想したとおり，耐性癌細胞に対しても十分な薬理効果が得られることが示されました。この結果は，上述の3～5の機能性を有するリポソームは，確かにP糖蛋白による薬物の汲み出しを回避し，作用部位たる核に薬物を集積させ，薬理効果を発揮しうることを示していると考えられます．さらに抗がん剤の核内移行量を定量的に評価したところ，多量の薬物を短時間で核内へ送達しうるデバイス（リポソーム）が耐性癌に対して最も高い効果を発揮することが分かりました。この結果は，薬物の細胞内作用部位への送達速度がDDSデバイスを用いての耐性癌克服において重要である可能性を示唆しており，私達にとって非常にエキサイティングなものとなりました。ほんの数μmの大きさしか持ち得ない癌細胞ですが，時にその内部は“小宇宙”に例えられるほど広範で複雑であり，しかもそれらはその機能維持のため整然とコントロールされています．小宇宙たる細胞内に入った薬物は受動的に分散してしまうため，その全てが効果を発揮するわけではない事は少し考えれば分かることですが，本検討から，作用部位への最終的な送達量が問題ではなく，必要最小限をいかに速やかに送達させるかが薬効発現のために重要である事が明らかとなった事は大きな進歩であると自負しています。

今後，本検討結果を治療へと応用すべく，動物モデルを用いたin vivoでの検討をおこない，リポソームが生体に投与されてから内封薬物が実際に細胞内の作用部位に到達し作用するまでを総合的に捉え，その機構を理解した上で最適なDDSデバイスを開発していきたいと考えています。最後に(財)大阪癌研究会より平成１３年度一般学術研究助成を賜りましたことを心よりお礼申し上げます。

＊徳島大学薬学部薬剤学教室
平成13年度一般学術研究助成金交付者