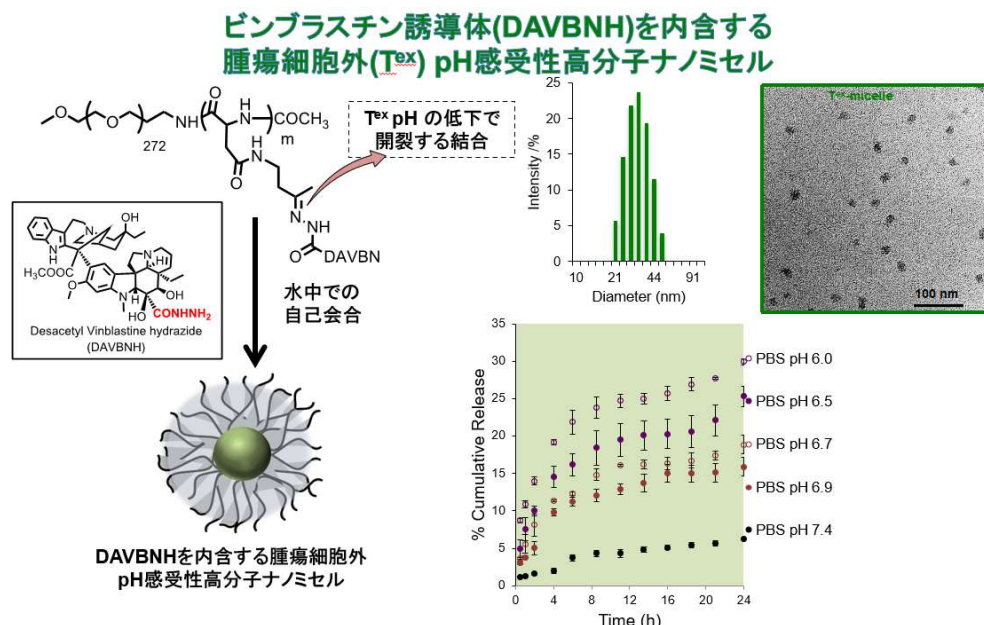


プレスリリース

「標的腫瘍組織内の酸性度を利用し、腫瘍選択的に抗がん剤を放出させる高分子ナノミセルの開発」

- 実践的なナノ DDS 技術を用いて、強力な有糸分裂阻害剤であるデスアセチルビンブラスチンヒドラジド (DAVBNH) をグリオブラストーマ (GBM: 膠芽腫) に効果的に送達する高分子ナノミセルを開発した。
- 嫌気性下で急速に成長する GBM は、解糖系の亢進によりアシドーシスを起こしており、開発したナノミセルは、その pH 変化を正確に感知し、内含された抗がん剤を放出する。
- ビンブラスチンに代表される日日草アルカロイドは、細胞の有糸分裂を強力に阻害する古くから知られる抗がん剤であるものの、正常細胞に対する毒性も強く治療に対する忍容性が低い。ミセル化により選択毒性が大きく改善された。
- GBM を頭蓋内に移植したマウスを用いた実験で、DAVBNH を内含したナノミセル投与群は、遊離 DAVBNH 投与群に対して、100%生存率で2倍、50%生存率で2.6倍の改善を示した。
- 今回の結果は、膠芽腫以外にも病勢進行の速い癌に臨床応用できる可能性を示唆する。
- 10/23 付 Biomaterials (IF = 10.317, 2019) Volume 267 に当該論文がオンライン掲載。 <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120463>



平素は大変お世話になっております。

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：片岡一則、所在地：川崎市川崎区、略称：iCONM）は、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との共同研究により、脳腫瘍の一種であるグリオブラストーマ（膠芽腫：GBM）では、水素イオン濃度（pH）が、他の組織に比べて低い（酸性が強い）ことに着目し、腫瘍組織でのみ選択的に薬剤を放出できる高分子ナノミセルを開発したと学術誌 *Biomaterials*（インパクトファクター：10.3 in 2019）で発表致しました。同論文は正式にアクセプトされており、10/23 付でオンライン公開されております。GBM は、極めて病勢進行が速く予後の悪い（5 年生存率：10.1%）脳腫瘍で、複数の化合物が医薬品候補物質として臨床開発の途上にあるものの、現時点で生存期間を大きく改善できる薬物療法はありません。また、正常組織との境界が不明瞭にも関わらず、脳の機能を限りなく損なわないようにするため、外科手術で完全に切除することは難しいとされています。

近年、GBM の治療法として、交流電場腫瘍治療システム（TTF）という電磁パルスを使った手法が全生存期間を有意に改善（10-14 ヶ月⇒16-24 ヶ月）することが注目されました。そのメカニズムは、細胞分裂の際に生じる有糸分裂紡錘体の破壊に基づく有糸分裂阻害にあることが分かっています。そこで、有糸分裂阻害剤として何十年も使用されている抗がん剤のビンブラスチンに代表される日日草アルカロイドに着目しました。この類の薬剤は、細胞内微小管の重合を阻害することで有糸分裂を抑え強い細胞毒性を持ちますが、がん細胞のみならず正常細胞にも影響し、骨髄抑制をはじめとする様々な重篤な副作用が起きます。それゆえ、高分子ミセルを用いたナノ DDS（薬物送達システム）を用いて腫瘍組織にビンブラスチンを選択的に送達することを考えました。このシステムにおいては、ミセルが腫瘍組織に到達後、薬剤を放出する必要があります。がん細胞は、通常嫌気的環境下におかれていて、その生命を維持する上で、TCA 回路をうまく回すことができず、もっぱら解糖系から生命を維持するために必要なエネルギーを得ています。その結果、酸の蓄積が起き、アシドーシスの状態となります。これは、増殖の速い細胞ほど顕著であり、GBM のような急速に病勢進行するがんでは、酸性度も高くなります。この性質を、ミセルからの薬剤放出に利用しようと考えました。

酸開裂が起きるリンカーとしてヒドラゾンを考えました。ブロックポリマーにケトンまたはアルデヒドといったカルボニル構造を持つものを選び、日日草アルカロイドとしては、デスアセチルビンブラスチンヒドラジド（DAVBNH）を用いることでヒドラゾン結合を構築しました。膠芽腫細胞に対する増殖抑制効果は、DAVBNH がビンブラスチンの 6 倍強力であることが知られています。DAVBNH を脂肪族ケトン残基に結合させた PEG-PAA ブロックコポリマーを水中で自己会合させると、平均直径が 31nm のナノミセルを作ることができました。内核には DAVBNH を保持しています。このミセルを pH6.0 から pH7.4 の様々な酸性度での溶液中で安定性を調べると、pH6.9 と pH7.4 の間では、遊離した DAVBNH の量が顕著に異なりました。つまり、微妙な pH の違いを正確に捉え、わずかに酸性側で薬剤を放出できることがわかりました。ケトン残基をアルデヒド残基にすると、pH5.0 以下にならないと薬剤が放出されないこともわかりました。

GBM 細胞の一種である GL261-Luc 細胞を頭蓋内に移植したマウスを用いて、DAVBNH のミセル製剤または遊離薬剤を尾静脈から注入し、抗腫瘍効果を調べると、ミセル製剤を投与されたマウスでは、遊離薬剤投与群と比較して 100%生存率で 2 倍、50%生存率で 2.6 倍の改善が見られました。

公益財団法人川崎市産業振興財団について

産業の空洞化と需要構造の変化に対処する目的で、川崎市の 100%出捐により昭和 63 年に設立されました。市場開拓、研究開発型企業への脱皮、それを支える技術力の養成、人材の育成、市場ニーズの把握等をより高次を実現するため、川崎市産業振興会館の機能を活用し、地域産業情報の交流促進、研究開発機構の創設による技術の高度化と企業交流、研修会等による創造性豊かな人材の育成、展示事業による販路拡大等の事業を推進し、地域経済の活性化に寄与しています。

<https://www.kawasaki-net.ne.jp/>

ナノ医療イノベーションセンターについて

ナノ医療イノベーションセンター (iCONM) は、キングスカイフロントにおけるライフサイエンス分野の拠点形成の核となる先導的な施設として、川崎市の依頼により、公益財団法人川崎市産業振興財団が、事業者兼提案者として国の施策を活用し、平成 27 年 4 月より運営を開始しました。有機合成・微細加工から前臨床試験までの研究開発を一気通貫で行うことが可能な最先端の設備と実験機器を備え、産学官・医工連携によるオープンイノベーションを推進することを目的に設計された、世界でも類を見ない非常にユニークな研究施設です。

<https://iconm.kawasaki-net.ne.jp/>

センター・オブ・イノベーション (COI) プログラムについて

COI プログラムは、文部科学省・科学技術振興機構の下で進められている研究開発プログラムで、将来社会に潜在する課題から、現在取り組むべき異分野融合・連携型の研究開発テーマをバックキャストして設定しています。企業や大学だけでは実現できないイノベーションを産学連携で実現する拠点が全国に 18 か所設立されました。川崎拠点は、その中で唯一、大学でなく地方自治体が管理する COI 拠点であり、そこで実施する研究プロジェクトを、COINS (Center of Open Innovation Network for Smart Health) と呼んでいます。

COI: <https://www.jst.go.jp/coi/>

COINS : <https://coins.kawasaki-net.ne.jp/>

2020 年 11 月 12 日