

第322回昭和大学学会例会特別講演

高分子の精密設計に基づく革新的がん診断・治療システムの創製

東京工業大学資源化学研究所高分子材料部門

西山伸宏

○美島座長 それでは、本日の特別講演になります。本日の特別講演は東京工業大学 資源化学研究所 高分子材料部門教授の西山伸宏先生にお願いしております。

西山伸宏先生は、ドラッグデリバリーシステムやバイオマテリアルの開発で、第一線でご活躍されておられます先生です。ご略歴になりますが、2001年の東京大学大学院 工学系研究科 材料学専攻博士課程を修了されております。さらに2001年に米国ユタ大学薬学部、2003年には東京大学医学部付属病院のティッシュエンジニアリング部門助手、2004年東京大学大学院 医学系研究科 附属疾患生命工学センター 臨床医工学部門助手、2006年からは講師、2009年からは准教授になられております。さらに2013年からは現職の東京工業大学教授になられておられます。

先生は、『ネイチャーマテリアルズ』などを始め多数のご業績をあげられ、また、数多くのバイオマテリアル関連の賞を受賞されておられます。近年、ドラッグデリバリーシステムは既存の薬剤の副作用を軽減するために応用が可能ではないかということで、いろんなプロジェクトで開発が進められております。その点についても、本講演でお話しいただけるのではないかと思います。それでは西山先生、よろしく願いいたします。

○西山 はい。過分なご紹介、どうもありがとうございます。東工大の西山と申します。本日は、高分子を使った医薬品の開発についてお話したいというふうに思っております。まず最初に、このような機会を与えてくださいました美島先生をはじめといたします昭和大学の先生方に、厚く御礼申し上げたいと思います。

本日まず最初に、創薬について少しお話しいたします。従来の創薬は、低分子化合物をコンビナトリ

アル合成をして、スクリーニングを行い、合格したものが動物、また患者さんに投与されて、最終的にそれらをパスすれば承認に至る訳です。ただ、その確率というのが非常に低くて、たとえば、これだけたくさんの分子を作っても、最終的に承認に至るまではこの程度、だいたい1万個作って、1個とか2個程度が実際にお薬になるということになります。

また最近、いろいろな問題が顕著になってきています。1つは、大きな主要薬品の特許切れ問題がございます。もちろん特許が切れればジェネリックとして、われわれが安くは使えるわけですが、企業にとってみては、やはり特許が切れると、その売り上げが次の新しい薬を開発するための資金になる訳ですから、企業側にとっては次の新しい薬をどんどん生み出していくというためには、この特許が切れるということは非常に重要な問題になってきます。

そこで、このライフサイクルマネジメントというものが重要であると言われてきています。また、あらゆる薬剤が開発され尽されてきていて、それで、新規化合物の開発が、従来のアプローチではますます困難になって来ていると言われております。またより効く薬を開発しようというふうな試みがなされてはいますが、そういう場合、だいたいシグナルの上流に作用する化合物が多くなってきて、そうすると、正常細胞にも共通のシグナルですので、副作用の問題が出てきてしまいます。最終的に、こういうところでドロップアウトしてしまう訳です。

また、最近ドラッグディポジションニングというものが、ドラッグリプロファイリングとも言われますけれども、注目されています。それは、既に承認されている薬、たとえばジェネリック薬の新しい作用を見出して、その疾患に対して適用するというアプローチですが、この際に問題になってくるのが、その薬の特許がないということです。なので、この、

既存の薬剤をいかに新薬として、ドラッグリポジショニングで見つかった薬を新薬として再生するかということが重要になってきます。

また、最近、診断と治療の多様化や高機能化が進んでいます。たとえば、がんの治療薬の分野では、コンパニオン診断と呼ばれる治療効果を確認するような診断分子が重要性が高まってきています。すなわち、薬にもより多様化、高機能化が求められていると考えられます。

そこで、これらの課題をどうやって解決するのかということで、私は高分子を使う研究を東京大学の片岡一則先生と一緒に行ってまいりました。日本は元々ものづくり、材料点ナノテク技術は世界でもトップレベルです。高分子の分野では、リビング重合法と言われる方法により、非常に分子量を揃えて、狙った部位に官能基を導入した高分子を合成することができます。

その高分子中に、例えば、ナビ機能、標的に到達する機能であるとか、薬を担持する機能であるとか、また、たとえば、患部の微小環境の変化に応答する機能を、1つの分子中に作り込む。このような設計を行うことによって、理想的な薬剤を合理的に設計できるのではないかとこのように考えている訳です。

すなわち、合成高分子をプラットフォームとして、必要な機能を集積化することによって、理想的な薬を合理的に設計するという行ってきたことで、これ自身新しい分子になりますから、医薬品のライフサイクルマネジメントに有用であるとも考えられます。既にジェネリックになった薬でも、新しい分子構造にして、新しい機能を出すことができれば、新薬として再生することができると考えられます。

また、多くの薬剤が、シグナルの上流を標的としているために副作用が問題になると先ほどお話ししましたが、そのような臨床試験で毒性のために開発が中断されている薬剤を、安全に体内に投与できれば、今まで実現しなかった新しい医薬品を、次々生み出すことができるのではないかと考えています。

さらに、この治療分子にイメージング分子を搭載すれば、薬が見えるようになります。通常、薬にそのようなイメージング分子を結合してしまいますと、薬剤の活性が失われてしまったり、イメージン

グ分子が標的に到達しなくなってしまうたり、なかなかうまくいきません。二人三脚だとうまく走れないのと同じです。一方、高分子は乗り物ですから、乗り物にいろんな人が乗ってもちゃんと目的の所に到達することができるのと同様に、高分子を介して、治療分子とイメージング分子を結合させると、その薬が今どこに到達しているのか、どれぐらいの量が集まって、最終的には薬が本当に効いているのかどうかを外部から可視化できるようになります。このような薬の可視化は、より確実な治療を実現する上で重要であるとわれわれは考えています。

本日、最初にお話ししたいのが、先ほど出てきた高分子、性質の異なる2種類の高分子を連結したブロック共重合体と言われる分子ですが、溶液中で外部の接触面積をなるべく小さくなるように会合し、コアシェル型のナノ粒子である高分子ミセルを形成します。この高分子の長さを変化させれば、高分子ミセルの大きさを精密に制御することができますし、棒状やカプセル状の会合体を形成させることもできます。ここに示していますように、ウイルスのように非常に分布の狭い粒子が形成されることが電子顕微鏡写真からも確認できます。

われわれは、この高分子ミセルと言われるナノ粒子を、薬の運搬体として応用する研究を行ってきました。このような研究は、ドラッグデリバリーシステム (DDS) と言われますが、既に実用化されている医薬品の中の10%以上に、何らかのDDS技術というのが使われています。

その中の、たとえば、がんを標的化するDDSとしては、既に承認されているものにリポソームと呼ばれる脂質二分子膜が閉じて出来たナノカプセルがあります。中にアドリマイシンという抗がん剤が入ってしまっていて、既に承認されております。

ただ、このリポソーム技術、いわゆるナノカプセル技術の場合、アドリマイシンという薬は細胞膜を通過しますので、同じリン脂質の二重膜でできたリポソームの場合も薬は自由に通過してしまいます。したがって、リポソームから薬が出ないように硫酸アンモニウムを使って、リポソーム内で沈殿を形成させています。そうすることによって薬の放出が抑制できますが、今度は逆になかなか薬が外へ出てこないという問題が出てきます。

そこで、高分子を使います。高分子の側鎖にヒド

ラジド基という官能基を導入し、アドリアマイシンのC-13位のカルボニル基とシッフ塩基という結合を形成させます。この結合は低pH環境で解離しますので、これを利用すれば細胞外では薬は放出されずに、細胞内のリポソームやエンドソームの低pH環境下で選択的に薬を放出させることができますようになります。

ここに、その実例を示していますが、pHを変えると薬の放出速度が変化します。こういうことは、リポソーム技術ではなかなか困難です。このpHに応答して薬を放出するシステムは、アドリアマイシンのエピマーであるエピルピシンを封入したものが、第一相ですが臨床治験に進んでいます。

このように、分子構造を見ながら化学結合を利用して新しい化学構造にすると、これ自身も1つの特許になりますし、こういった点が従来のカプセル技術とは異なる利点であると思います。

一方、なぜナノ粒子にすれば良いのかという点ですが、まず、血中に投与した時にさまざまな排泄機構があります。腎排泄では、大体、分子量5万もしくは6万以下のものが糸球体よりろ過排泄されます。また、生体適合性が低いナノ粒子の場合は、オプソニン化を受け、細網内皮系に捕われてしまいます。

ここで、高分子ミセルは表面が生体適合性のポリエチレングリコールの殻で覆われていて、非常に生体適合性が高いので、血中に投与した時に、異物として認識されずに、血中を長期間滞留することができます。一方、構成する高分子自体は分子量2万くらいですので、役目を終えた高分子は腎臓から排泄されるように設計しています。体内にポリマーが長期間、蓄積するということはありません。

一方、がんにおきましては、がんは周囲に関係なく増殖する病気ですので、自ら血管増殖因子を分泌し、血管を引き込んでいます。その血管は内皮細胞から成る非常に幼若な血管あって、漏れやすい構造になっています。その結果、正常血管ではナノ粒子は漏れ出さず、がんの部位で選択的に漏れ出すことによって、がん選択的な集積が可能になると言われています。これはEnhanced Permeability and Retention, EPR効果と言われ、熊本大学の前田先生と現在国立がん研究センターの松村先生によって提唱された原理です。

また、固形がんでは、血管が非常にイレギュラー

な構造をしており、血流が流んでいます。その結果、正常組織と比べて、がん組織では、血流の速度が1/10以下になっています。その結果、同じ1回循環する場合でも、ミセルは10倍長くがん組織に接触することができることになり、その分取り込むチャンスが多いということになる訳です。こういう効果が相まって、こういったナノ粒子ががんによく集まると考えられます。

具体的なデーターを示したのが、この結果です。オキサリプラチンは腎排泄を受けるためにすみやかに血中から消失しますが、ミセルは血中で長期滞留することができ、48時間後においても投与量の約10%程度が残存しています。

一方、がんにおいては、非常に血管が漏れやすい、大体数百ナノメートルの隙間がありますので、そこから選択的に漏れ出します。その結果、高分子ミセルは、オキサリプラチンと比べると20倍のがん集積性を示します。

もう少しわかりやすく示したのがこの結果です。ここで高分子ミセルを蛍光分子で標識して、担がんマウスに投与しました。その結果、がんの部分に最も強い蛍光が見られ、高分子ミセルのがん選択的な集積効果が確認されました。

高分子ミセルは、さまざまながんに対して適用できますが、われわれは、1つのターゲットとして、すい臓がんを標的にした研究開発を行ってきました。すい臓がんは5年生存率が主要ながんの中で最も低く、難治がん中の難治がんと言われています。特徴としては、血管密度が低く、厚い間質でがん細胞が覆われているために、血管から漏出した薬は間質のバリアを通過してがん細胞に到達しなくてはなりません。この間質のバリアを克服することが大きな課題です。たとえば、先ほどお話ししたリポソームの場合、リポソームがすい臓がんの間質部分にトラップされてしまっていて、中まで浸透できないということが、この画像からおわかりいただけだと思います。

この間質バリアを克服するためにわれわれはサイズの効果に着目しました。リポソームの場合、100ナノメートル以下にサイズを制御することは困難ですが、ミセルの場合、サイズを任意に変えることができます。30ナノメートルと70ナノメートルの高分子ミセルを混ぜてマウスに投与しました。腫瘍

血管は両方のミセルが存在していますので黄色に見えます。70 ナノメートルのミセルは、血管の辺縁部の一部の部分に留まっいて、中まで浸透できないことが分かります。ちょうどリポソームと同じような分布になります。一方、30 ナノメートルのサイズの小さいミセルは、がん組織の深部にまで浸透しているということがわかります。すい臓がんのターゲティングにおいては、粒子のサイズを30 ナノメートルまで小さくすることによって、中まで浸透させることができるということが分かりました。

そこで実際の臨床に近い腫瘍モデルを使って、ミセルの治療効果を見たいということで、エラスターゼ1のプロモーターの下流に、ルシフェラーゼとSV40TA_gが発現するトランスジェニックマウスを用いました。このマウスはすい臓がんを自然に発生するマウスで、これに対して白金抗がん剤内包ミセルを投与しました。その結果、マウスの生存率の評価において、オキサリプラチン単独では延命効果は認められませんが、ミセルにすると、非常に長期間にわたりマウスが生存するということが分かりました。

このモデルは、実際のすい臓がんと同じように、転移が起こって、あと、がん性腹水も起こってきますが、ミセルで治療を行いますと、そのような問題も起こらないということが分かりました。

実は、この白金抗がん剤ミセルは、すい臓がんの患者さんにも投与されており、優れた治療効果も確認されています。従って、この結果は、臨床との結果も相関するものであると考えております。

さらに、治療効果が高まるという他にもメリットがありまして、副作用を回避することができます。通常、シスプラチンを投与しますと、腎毒性が大きな問題になります。シスプラチン、腎糸球体から速やかに排泄され、その再吸収の際に尿細管に対して障害を示すことが知られています。

一方、高分子ミセルの場合、そもそも腎糸球体から濾過されないために腎臓への急激な集積を示しません。この腎毒性というのは、C_{max}に依存するということが知られております。そこで腎毒性パラメーターとして、クレアチニンと尿素窒素を測定しますと、シスプラチンで治療すると正常範囲を越えて腎毒性パラメーターが上がってしましますが、ミセルの場合、そのような腎毒性パラメーターの上昇

が見られません。

また、病理標本を観察したところ、シスプラチンの場合、尿細管の変性が認められますが、ミセルで治療をした場合には、そのような尿細管の変性が認められず、腎毒性がミセルによって回避できるということが分かりました。

実際に、シスプラチンを患者さんに投与する時は、3日間ゆっくりと点滴しながら、ハイドレーション、大量の生食を投与するという方法が取られますが、ミセルの場合は、現在、臨床治験を実施中ですが、非常に短時間、1時間程度点滴する程度で、ハイドレーションも不要です。このようにミセルは、患者さんのQOLの改善という観点からも貢献できると考えています。

他に、今度は内耳毒性についてもお話したいと思います。シスプラチンは不可逆性の難聴を示すことも大きな問題になります。ここでは、モルモットを使ってABR閾値を測定することによって、聴力損失を測定していますが、シスプラチンの場合ですと、聴力損失が起こってくる。ミセルの場合では、抗腫瘍効果を示しますが、聴力損失が起こってこないことが分かります。

さらに、プライエル反射という方法で、外から音を立てた場合に、シスプラチンで治療をした場合は、外からの音に対して反応できませんが、ミセルで治療した場合には、外部からの音に反応できます。このことからモルモットの聴力が維持されているということが分かる訳です。

このメカニズムに関してですが、内耳には蝸牛コルチ器があり、コルチ器への白金の集積を見てみますと、シスプラチンの場合、非常に集積しているのに対して、ミセルの場合は集積が抑えられていました。そこで、有毛細胞の染色を見ますと、シスプラチン治療では、有毛細胞が大きく変性してしまっているのに対して、ミセル治療の場合では、有毛細胞の構造が維持されてきました。これらの結果から、ミセルによって、内耳毒性、難聴が回避できるということが分かります。

これまで高分子ミセルは、5種類の抗がん剤を搭載したシステムが臨床試験に進んでいます。その内の2つ、本日お話したシスプラチン搭載ミセルと、パクリタキセル搭載ミセルが、第三相治験に進んでいます。中でもパクリタキセル搭載ミセルは、既に

すべての患者さんへの投与を終了しており、あとは結果を待つのみという段階です。

今後は、この高分子ミセルの技術を、あらゆるがん、薬剤等に適用していきたいと考えています。まず、最初のシスプラチンミセルにより、難聴や腎毒性が回避できるということが分かってきていますので、服薬コンプライアンスの改善が実現されます。副作用の抑制により治療効果で標準治療に勝たなくても承認される可能性があります。その一方で、すい臓がん等の既存の治療方法では治療が困難ながんも標的にしており、標準治療よりも優れた治療効果を実現することを目指しています。この2つの方針によって、なるべく早く承認を勝ち取りたいと考えています。その先に、適用拡大を目指していきたいです。その先には、既に使われている抗がん剤だけでなく、副作用の問題で承認されていない薬剤や、最近注目されている核酸医薬などを、このようなDDS技術で実用化していきたいと考えています。

そこで、このような開発を効率的に進めていくためには、ガイドライン、規制の整備が重要であるとと考えています。ここでは、臨床開発を未踏峰を目指した登山に例えています。ガイドラインの整備は、登山道を整備するということになります。すなわち、それができれば、次のナノ医薬品の開発において、どこまで開発すれば次のステージに進むことができるのかということが分かります。そうすると、開発のコストを予測できますし、企業もリスクを取ることができると考えています。このようにガイドラインの整備は極めて重要であると、われわれは考えています。

実際に、ガイドラインの整備にも、われわれは携わっています。1つは、ガイドラインを策定する事業を厚生労働省のプロジェクトで進めています。この他にも、厚生労働省の審査管理課を中心とするナノ医薬品に関する勉強会を行っていき、私はその委員を務めています。その成果として、ちょうど去年の1月にリフレクションペーパーを公表しました。リフレクションペーパーとは、各国のガイドラインの元になる規制の文書です。このようにガイドラインを整備することで、なるべく無駄なことをしないで、効率的に開発ができる体制を構築したいと考えています。

次に、未来医療を見据えて、よりスマートな機能

を持ったナノ医薬品を開発したいと考えています。それについて少しお話したいと思います。先ほどお話しましたように、がんは血管透過性が亢進していますので、ナノ粒子が漏れやすい環境になっていますが、がんによっては、そうではないものもあります。たとえば、悪性脳腫瘍で、引き込んでくる血管が、血液脳関門のある血管ですので、非常に透過性が下がっています。これは血液脳腫瘍関門と呼ばれています。これを、克服しなくてはならないということで、ここでは高分子ミセルの表面にペプチドを導入しました。ペプチドとしては、腫瘍血管に非常に強く結合することが知られている環状RGDペプチドを選択しました。この環状RGDペプチドは、単独でオーファンドラッグとして、悪性脳腫瘍の血管新生剤阻害剤として承認されています。ここでは、その分子を高分子ミセルの表面に導入しました。

ここでは、RGDを結合したミセルと結合していないミセルを、それぞれ赤と緑の蛍光で標識して、両方を混ぜて投与しています。投与直後、腫瘍血管では、両方が存在していますので黄色に見えますが、時間が経つと、赤のリガンド分子を結合したもののだけが、がん組織に漏れ出していくということがわかります。この速度が、先ほどのすい臓がんと比べて非常に速くて、既に、4時間とか5時間とかでがんに移行しているということから、腫瘍血管に結合して、トランスサイトーシスのような能動輸送によって、がんに移行しているのではないかとわれわれは考えています。その結果、リガンド分子を結合したミセルは悪性脳腫瘍の同所移植モデルに対して顕著な治療効果を示すことが確認されました。

次に抗体医薬について簡単にお話したいと思います。抗体医薬は現在、脚光を浴びています。中でも抗体に薬剤を結合した抗体薬剤コンジュゲートADCが注目を集めています。2013年には、中外製薬より、進行性のHER2陽性乳がんに対してカドサイラが承認されています。アメリカでは、目下30品目以上のADCが臨床試験中であると言われています。

しかし、このADCには問題がありまして、1つは抗体当たりに搭載できる薬剤が非常に少なく、平均3分子と言われています。このため、この抗体に対して3分子で有効性を示すような薬を結合させなくてはならず、エムタンシンやカリキアマイシン等

の非常に毒性が高い薬物が使用されます。したがって、より安全性が高く、さまざまながんに対して効果を示す汎用性の高い抗がん剤を、この ADC 技術に応用するということが望まれます。実際に、カリキアマイシンを結合したマイロターグは副作用の問題で承認が取り消されています。また、先ほどのカドサイラの場合、HER2 の陽性の乳がんに対してしか使用できません。

そこで、われわれは、より汎用性の高い抗体の標的をいろいろ考えていまして、その 1 つとして、国立がん研究センターの松村先生との共同研究により、外因系凝固因子の組織因子をターゲットにした抗体を使って、ADC の開発に取り組んでいます。この組織因子は、がん細胞で非常によく発現していて、がんの悪性度とも関係しているというふうに言われ、ここに示しているように、組織因子が発現しているがん細胞ほど、予後が悪いという結果があります。

また、組織因子は、腫瘍間質や腫瘍血管にも発現していますので、がん細胞自身が発現しなくても、そこに集めて、そこから薬を徐放させるという戦略もとれるということから、非常に汎用性の高い抗体として、この抗組織因子抗体に注目している訳です。

ここでは、高分子ミセルに抗組織因子抗体の Fab フラグメントを結合したミセルを開発しました。このシステムは抗体当たり数百分子の抗がん剤をデリバリーすることができます。その結果、ここに示しているように、抗体を結合したイムノミセルを使うことによって、顕著な抗腫瘍効果を達成するということができました。本システムは、新しい ADC 技術として、世の中に普及させていくことができると考えています。

次に、核酸医薬についてお話したいと思います。近年、核酸医薬は、非常に脚光を浴びています。すなわち、従来の低分子薬と比べますと、配列から容易に設計することができます。また、非常に特異性が高いことによって、副作用が少ないと言われていまして、あらゆる配列に対して設計できることから適用疾患も広い。また、化学合成できるため、抗体と比べて、コストも抑える事ができるために、次世代医薬品として注目されている訳です。実際に医薬品開発プロセスを考えた場合にも、大幅にプロセスを省略することができます。

最近のニュースとしては、アンチセンスオリゴヌクレオチドが家族性高コレステロール血症に対して承認もされていますし、既に加齢黄斑変性に対してはアプタマーと言われる核酸医薬が承認されていますが、今後は、さらに適用できる疾患を拡大しなくてはいけないと思われまます。その場合に問題になってくるのが、デリバリーな訳です。すなわち核酸分子は安定性が低く、容易に分解されてしまいますし、血中投与した場合、腎臓から排出されてしまいます。また、分子量が大きくて、親水性であるために、細胞内に移行しないという問題があります。そこでこの核酸分子を細胞の中まで送達できるデリバリーシステムが必要になってくる訳です。

siRNA は最初に報告されてから 10 年以上経ちますが、いまだに治療薬としては承認されていません。ただ、臨床試験は進められておりまして、必ず何かのデリバリーシステムが使われています。いくつか有名なものを紹介しますと、 α -シクロデキストリンを導入した高分子に PEG を、ホスト-ゲスト化学を利用して導入したナノ粒子や、SNALP とされる脂質のナノ粒子があり、動物実験では、効果を示しました。しかし、どちらのシステムも製造プロセスが複雑であり実用化には困難を伴います。Alynlyam 社も、最近はもっとよりシンプルな構造のガラクトースと siRNA のコンジュゲート体に注力しているという現状です。すなわち、製造に複雑なプロセスを要するデリバリーシステムは、実用化が現実的ではないとわれわれは考える訳です。したがって、なるべくシンプルな構造で、高機能なデリバリーを実現したいということで、近年、われわれは、分岐状のポリエチレングリコールとポリアミノ酸ブロック共重合体と 1 分子の siRNA から構築されるユニット PIC というキャリアシステムを構築しました。このシステムは、非常に製造が容易で、明確な構造を持っている点で、従来のキャリアとは大きく異なります。

このシステムは、血中に投与しますと、半減期が大体 3 時間程度で、6 時間後でも 10% 程度が血中に残存します。標的に対する特異性に関しては、がんに対して siRNA の 16 倍の集積が達成されました。他の臓器に対しては siRNA の 2 倍程度の集積で、がん特異性が非常に高いことが分かりました。また、サイズが 16 ナノメートルと非常に小さいので、

すい臓がんモデルに対して浸透することができますし、さらに、がん細胞を三次元培養をしたスフェロイドに対して、内部まで浸透して siRNA の導入によりアポトーシスを誘導することが分かりました。本システムを、がん治療に応用したところ、すい臓がんモデルに対して、がんの増殖を有意に抑制することも分かりました。また、高い安全性も有することも分かっています。現在、本システムを臨床試験に進めるための研究開発を行っているところで

ここで話は変わりますが、革新的な医薬品の開発に向けて、分子生物学、細胞生物学などの周辺のいろんな研究分野で進展があり、新規の生理活性分子、核酸分子、タンパク質等が開発されています。また、材料科学では、新規機能性分子も開発されています。こういう要素技術では、日本は世界のトップレベルと言えますが、それを医薬品として、製品化、実用化していくことは容易ではありません。そこでわれわれは、この高分子をプラットフォームにして、これらの新規化合物の作用部位の時空間制御を行い、さまざまな機能を集積化することによって、新しい革新的医薬品を創出できるのではないかと考えています。すなわち、iPhone にいろんなアプリを投入することによって、どんどん機能が進化し、イノベーションに繋がってきたように、DDS をプラットフォームとすることで医薬品分野における iPhone のような技術が実現できるのではないかと考えている訳です。しかし、そのためには、たくさん技術者を組織の枠を超えて、オープンイノベーション体制で開発していく必要があります。そこで最近、文部科学省からの支援を受けまして、ナノ医療イノベーションセンター (iCONM) というナノ医療に関するオープンイノベーションを行うための研究所を、川崎の羽田空港の対面に位置する殿町に作りました。ここは、国際戦略特区として国の指定を受けて整備を進めている地区であり、iCONM はその中核組織の一つを担います。ここでは、大学、企業から研究者が集まってきて、お互いにニーズとシーズ、さらにはビジョンを共有しながら、研究開発を行うことができます。iCONM の初代センター長は、東大の片岡先生でして、私もここに研究室を持っています。

また、このセンターで、COI のプロジェクトに

採択されまして、現在、体内病院のプロジェクトを進めています。どういうプロジェクトかと言いますと、先ほど薬を中心にお話ししましたが、今度は DDS を医療機器として考えて、それが進化することで、小さくなり、その行き着く先が、ナノマシンではないかと考えています。昔、『ミクロの決死圏』という映画がありましたが、このナノマシン技術によってこれが実現できるのではないかと考えている訳です。ナノマシンが体内に入って、診断、検出・診断・治療を自動的に行う。われわれは、そういうのを体内病院と名付け、将来実現したいと考えています。そのためにはもちろん、超えなくてはいけないハードルが山ほどある訳なのですが、ただこれも、夢物語ではないと考えているのは、実はグーグルも本格的にこの分野に参入して、ナノマシンのような技術を開発すると行っています。われわれはグーグル等に負けないように、こういった技術を世の中に出せるよう、これから研究していきたいと思っています。

先ほどの高分子ミセルの話に戻りますと、高分子ミセルに、たとえば表面にリガンド分子を結合することで、あらゆる望ましい部分に到達させることができます。核酸デリバリーについてもお話しましたが、細胞の中まで薬を送達することができます。さらに、本日まだお話していませんが、がんの微小環境を検出したり、薬が体内分布も可視化することができます。加えて、外からエネルギーを照射することによって、いわゆる切らない手術、われわれはケミカルサージェリーと呼んでいます。そういったことも実現できるのではないかと考えている訳です。

時間がなくなってきましたが、最後に少しイメージングについてお話したいと思います。世の中によく普及している断層イメージング法に MRI があります。われわれは、最近、腫瘍内の低 pH 環境に应答して信号強度が飛躍的に増大するナノマシンを開発しました。これを使えば、いわゆる高磁場の MRI じゃなくて、汎用性の 1 から 1.5 テスラ程度の MRI を使って、1.5 ミリの微小な大腸がんの肝転移を検出することができます。また、がんの低酸素領域のイメージングも可能であり、がんの悪性度等を MRI で見るすることができます。

こういうことができれば、先ほど少し、薬が見えるということをお話ししましたが、まずナノ粒子が、

がんが集まって、どのような分布を示すのかということを確認した上で治療戦略を決めて、治療を行うことができるようになります。さらに、狙った治療効果が得られているのかどうかを見ながら治療を行うこともできます。これらにより確実ながん治療が可能になるものとわれわれは考えています。重要であるのは、汎用性の1から1.5テスラ程度の、臨床機器として広く普及しているMRIを使って行うことができるということで、いつでもどこでも誰でも享受できるような、革新的ながん診断技術になり得るとわれわれは考えています。

あと、COIのプロジェクトにおきましては、先ほどお話しした、切らない手術ケミカルサージェリーに関する研究も行っています。これまで手術は、取りこぼしによる再発、正常組織へのダメージ、また、術後のQOLの問題、さらに、入院による経済的な負担等が問題になってきます。そこで、増感分子と言われる、体外からの光、超音波、熱中性子線等のエネルギーによって活性化される分子をナノマシンに搭載して、患部で選択的に活性化させれば、切らない手術が実現できるとわれわれは考えています。具体的には、光線力学治療として、膀胱がんをターゲットにした技術を開発しておりますし、また、すい臓がん等をターゲットにして、ナノマシンと集束超音波を組み合わせた新規治療法に関する研究も行っています。

最後に、中性子捕捉治療についてお話しします。ホウ素化合物を使った中性子捕捉治療に関しては、現在、企業と一緒に共同研究していますので、ここでガドリニウムについてお話ししたいと思います。ガドリニウムは先ほどMRIの造影剤としても使われているということで、見ながら治療ということが可能になります。さらに、ガドリニウムの元素そのものは、ホウ素の67倍の中性子吸収断面積を有するために、有用であると言われております。また、ガドリニウムの場合、 γ 線を出すために、すべての細胞にデリバリーする必要がないというの大きなメリットである考えられます。ここで紹介するナノマシンは、内部がリン酸カルシウムで構成されていて、アニオン性分子を取り込む性質を利用して、MRIの造影剤として広く使われているガドリニウム錯体(マグネビスト)を搭載させました。ガドリニウム搭載ナノマシンを投与したところ、がんの部

分で選択的に信号強度が増大することが確認されました。そこで、熱中性子線を照射したところ、ナノマシンと中性子線の組み合わせによって、顕著な治療効果を確認することができました。すなわち、このシステムを利用すれば、見ながら、外からエネルギーを与えて治療ができるということで、従来の治療と比べて、より確実な治療効果が期待できるのではないかと考えています。

あと、集束超音波治療をやられている先生がいらっしゃるとおっしゃっていましたので、少しだけ、ちょっと簡単に技術を紹介いたします。先ほどお話しした、エピルピシンを搭載した高分子ミセルは既に臨床試験に進んでいます。このエピルピシンには超音波に対する増感効果がありまして、ここでHIFUと組み合わせました。そうすると、薬剤量投与量を1/6に下げ、超音波強度を1/10まで下げても、顕著な抗腫瘍効果が達成されることが分かりました。現在ウサギにおいても治療効果が確認され、東京女子医大の村垣先生と一緒に、臨床試験に向けて準備を進めているというところで。

時間が来ましたので、これで最後にしたいと思います。2013年から、私は、東京大学の片岡研究室から独立して、東京工業大学で新しい研究室をスタートさせました。今年で2年目になりますが、本日私に同行してくださっている松井先生にもメンバーとして加わって頂きましたし、本日、高分子ミセルについてお話ししましたが、今後は、ミセルだけではなく、さまざまな高分子を使った革新的医薬品を世の中に普及させていきたいと考えています。

最後に、これらの成果を得るために、東京大学の片岡先生、また多くの共同研究者のみなさまにご協力いただきましたので、ここに厚く御礼を申し上げます。本日はご清聴ありがとうございました。

○美島座長 どうも西山先生、ありがとうございました。ナノマシンを用いた夢のある治療法の開発など盛りだくさんの内容、大変感銘を受けた次第であります。折角の機会ですので、ご質問、あるいはご意見などございましたら、よろしくお願ひいたします。

○質問者 歯科薬学部の高見と申します。本当にすばらしい研究成果を拝聴し、とても勉強になりました。先生が既に臨床試験の第三相まで終わられたと

いうミセルのご研究なのですが、例えば、パクリタキセルであれば、1つのミセルにいくつぐらいのパクリタキセルの分子を導入することができるのでしょうか。

○西山 数百分子になります。

○質問者 数百分子、それをどういうがんへの適用を考えていらっしゃるのでしょうか。

○西山 このパクリタキセルを搭載したミセルの現在第三相の標的は乳がんです。

○質問者 乳がんですか。

○西山 乳がんです。やはり、なるべく承認がされやすい疾患を対象にしています。それで、もちろん治療効果が優れていて承認されるということが一番ですけれども、それだけではなくて、たとえば、QOLが向上するとか、コンプライアンスが改善されるとか、何かしらのメリットを出すことによって、確実に承認まで持って行きたいというふうに考えています。

その先には、既存の治療方法では難しい標的に対して適用していきたいと考えています。最初ががんを標的にしている理由は、リスクベネフィットで、新しい技術を適用しやすいからでして、将来的にはアルツハイマー等のさまざまな疾患に適用できるような技術を開発したいと考えています。その場合は、より高い安全性が要求されますので、シックケアからヘルスケアに移行できるように、がんの治療で安全性を明らかにしていきながら、徐々に疾患の範囲を広げていきたいと思っている次第です。

○質問者 ミセルからの薬物が放出されるメカニズムというのを、よく分からなかったのですが。

○西山 それは、いろいろございまして。パクリタキセルの場合ですと、徐放なんです。だいたい、48時間、72時間をかけて搭載したものがゆっくりと放出されます。

○質問者 それはパクリタキセルの極性が低いからですか。

○西山 パクリタキセルは、極性の低い環境に導入して、ミセル内に安定に保たれています。しかし、開放系になると、希釈によりゆっくりと放出されます。

高分子ミセルの非常に重要な所は、内核の構造を薬剤の親和性が高くなるように、最適化できる点です。そのため、オーダーメイドで設計する必要があ

り、これはリポソーム等のカプセル技術と異なる所になります。大変な作業ではありますが、知財化できる部分ですので、メリットでもあると思います。

その一方において、pH応答性、還元環境に応答性の結合を薬の導入に利用できます。実は、今5つ臨床試験に進んでいる中で、物理的に薬剤を封入しているミセルは、パクリタキセルのみです。あとは全部化学的に結合させています。

○質問者 そうなんですか。

○西山 それで、特定に環境に応答して放出されるようにしています。その方が構造自体が新規になりますので、特許としてより強いものになります。いわゆる薬剤中心的な考え方からすると、カプセル化したというだけだと単なる製剤技術とみなされて、高い薬価が期待できません。薬価が高ければ良いというものではありませんが、企業にとってもメリットがないと、リスクの高い開発をしてもらえないというのがあります。コストに見合った薬価をつけてもらう、より強い特許を作るという観点から、こういった化学結合型を積極的に進めています。

○質問者 ありがとうございます。

○桑田先生お願いします。

○質問者 今日はありがとうございます。お聞きしたいのですが、たとえば、新規の化合物を投与したりすることが多いかと思うのですが、そうすると、抗原性が出てきて、たとえば、体に免疫応答があり得るかと思うのですが、そういった部分に関しては何かお考えでしょうか。

○西山 そうですね、今まで臨床治験を行い、長期間投与していますが、がんの患者さんに適用するような範囲では、今のところ、そういった問題は起こっていません。ただ、より長期にわたってずっと投与し続けなきゃいけないといった場合には、こういったナノ材料に対する安全性、たとえば、抗体ができたりとかということも、十分に考えておかなきゃいけないというふうに思います。

ただ、一方において、たとえば、ポリエチレングリコールで結合したタンパク質なんか、もう世の中に広く普及しておりまして、たとえば、ペガススであるとか、ペグインターフェロンですね、そういうものがたくさんある中で、そういうものがちゃんと承認されていて、そういう問題がそれほど起こ

ていないということを考えると、適切な設計をすれば、そういう問題もある程度解決できるのではないかなというふうには思っている次第です。

○質問者 たとえば、肝炎の治療とか、そういう重篤な疾患だと、おそらくベネフィットがあるかと思うのですが、もうちょっとこう、QOLを改善するような病気だと、難しい点があるかと思うのですが。

○西山 そうですね。その可能性は十分あると思います。特にナノ粒子化することによって、どういうふうな免疫系が活性化されるのか、それは1つの研究分野としても研究されているところでして、やはり、こういった長期にわたって投与する場合は、その安全性というのは、より厳密な安全性というのが求められていくことになりますので、そういった面も明らかにしていかなきゃいけないというように思っています。

○質問者 どうもありがとうございます。

○美島座長 たくさん質問があるかと思うのです

が、pHの感受性の試薬などは、炎症巣においてもpHが低いので応用が可能かと思われます。

○西山 はい、そういうことです。で、あと、先ほどがんにおいて血管透過性が高まっているというのは、実は、炎症部位も同じになっています。もちろん、リガンド分子なんかをくっつけて、積極的に持って行くというのでもできますし、もしくは単にナノ粒子だけでも、炎症性部位に集まってくることはよく知られていることなので、そういった意味では、いろいろと、幅広い応用が可能なのではないかなというふうに、私は考えております。

○美島座長 どうもありがとうございます。すずかけ台で近いので、是非、共同研究なども、今後進めていきたいと思えます。

○美島座長 どうも、西山先生、ありがとうございました。

○西山 どうもありがとうございました。

○美島座長 それでは特別講演を終了したいと思います。