

ナノ粒子のバイオ合成制御と波動エンジニアリングの融合による腫瘍ナノバリオロジーの究明と革新的薬物送達技術の開発

野本貴大 [科学技術創成研究院]、田中祐圭 [物質理工学院応用化学系]、倉科佑太 [物質理工学院材料系]

がん治療では、手術・化学療法・放射線治療という3大療法が従来から行われ、2018年のノーベル医学生理学賞で注目を集めた免疫療法がこれらの従来療法では治療することが困難であった疾患にも適用することのできる第4のがん治療法として期待を集めています。そして、この第4のがん治療法に続き、最近では光線力学療法、光免疫療法やホウ素中性子捕捉療法などの医薬と機器の融合技術ががんを超低侵襲的に根治することのできる第5の治療法として注目されています。例えば光線力学療法は、光に応答して活性酸素を産生する薬（光増感剤）をがん細胞に選択的に集積させ、その部位に光を照射することにより光増感剤が集まったがん細胞だけを殺傷する方法です。光線力学療法は特に光の浸透することのできる表在性のがんに対して強力に作用することができるもので、我が国では既に早期肺がん、悪性脳腫瘍、局所遺残再発食道がんなどの治療に使われています。その適用範囲を拡大すべく盛んに研究が続けられていますがその成功の鍵となるのはいかに光増感剤をがんを選択的に届けるかです。

光増感剤をがんを選択的に届ける方法としてはナノ粒子を用いた技術が長年研究されてきました。がんの血管は漏出性が高くリンパ系も未発達であり、静脈注射されたナノ粒子は正常組織の血管を透過せずがん組織に選択的に漏出し腫瘍内リンパ系から排出される効率も低く結果的にがんを選択的に蓄積することが知られています。この現象は enhanced permeability and retention (EPR) 効果と呼ばれ1986年に初めて報告されて以来、光増感剤をがん届けるためのナノ粒子の開発も活発に行われてきました(図(a))。しかしながら、実際に臨床応用まで進展することのできた光線力学療法用のナノ粒子はほとんどありません。その原因としては、がんの種類によってはEPR効果を得ることが困難であることと、EPR効果を得るためにはナノ粒子が血流中を長期的に循環させる必要がありますが体内に長期的に光増感剤が残存すると皮膚などに対して光過敏症を惹起することなどが挙げられます。したがって、光増感剤をがんを選択的に届ける方法としてはEPR効果以外のメカニズムに基づくものも開発していく必要があるといえます。近年、EPR効果に依存しないナノ粒子のがん集積メカニズムとして enhanced surface permeability and retention (ESPR) 効果が提唱されています。これは、表在性のがんが存在する臓器に対して表面からナノ粒子を塗布するとがん組織に選択的にナノ粒子が集積するという現象です。ESPR効果は全身にナノ粒子を循環させる必要も無いため光線力学療法に極めて有用であると考えられます。しかし、ESPR効果がなぜ得られるのかはまだ調べられておらず、ESPR効果を応用するにはその背景となるメカニズムを詳細に明らかにする必要があります。本研究では共同研究者(田中)が合成する多様な生体適合性ナノ粒子を用いてESPR効果に関する基礎的知見を蓄積し、腫瘍ナノバリオロジーという新しい学問領域を開拓します。そしてそのバリアを、共同研究者(倉科)による超音波を用いた波動技術を駆使して人工的に制御する技術を創成し、光線力学療法をはじめとした第5のがん治療法の適用範囲の拡大を目指します(図(b))。

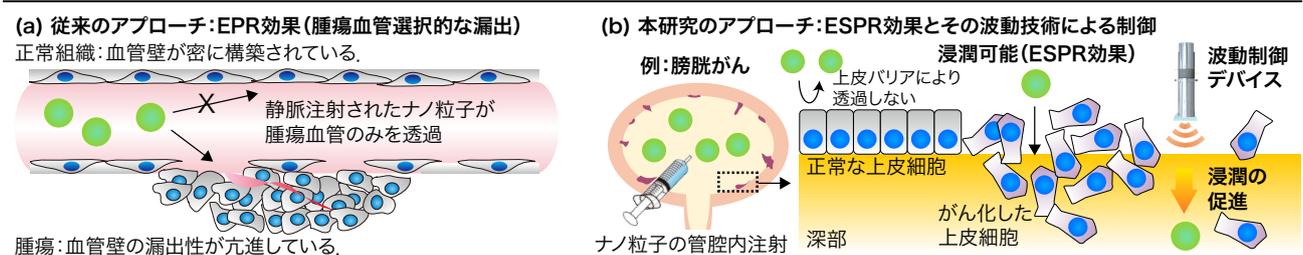


図. 本研究の概要. (a) 従来の薬物送達技術. (b) 本研究のアプローチ.