

がん幹細胞を狙い撃ちするナノテク抗がん剤の開発に成功 ～アスベスト被曝が原因となる難治がん（悪性中皮腫）に対する奏功を確認～

1. 発表者： 片岡 一則（ナノ医療イノベーションセンター センター長、東京大学政策ビジョン研究センター 特任教授）
喜納 宏昭（ナノ医療イノベーションセンター 副ラボ長 主幹研究員、東京大学 客員研究員）
Horacio CABRAL（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 准教授、ナノ医療イノベーションセンター 客員研究員）

2. 発表のポイント

◆アスベストに曝露されることによって引き起こされる悪性胸膜中皮腫は有効な標準治療法が確立しておらず、新しいがん治療薬の開発が待ち望まれています。

◆今回、悪性胸膜中皮腫組織に選択的に集積し、がん細胞内で薬剤を放出して治療することが可能なナノ治療薬を開発し、悪性中皮腫に罹ったマウスに経静脈投与したところ、分化したがん細胞のみならず未分化で悪性度の高いがん幹細胞（注1）をも消滅させ、マウスを治癒することに成功しました。

◆今回開発した新規ナノ治療薬は、がん幹細胞に効果の高い薬であるスタウロスポリンをpH 応答性のエピルビシンミセル（注2）に封入することによって、スタウロスポリンのもつ副作用と生体内での不活性化を回避し、さらにがん集積性を高めることにより、がん幹細胞を効果的に殺傷することができました。

3. 発表概要：

がんは均一な細胞集団ではなく、がんの集団の中にもがん幹細胞という再発の原因となる少数の細胞があることが明らかになってきています。ナノ医療イノベーションセンターの片岡一則センター長（東京大学政策ビジョン研究センター特任教授）と喜納宏昭主幹研究員（東京大学客員研究員）らの研究チームは、アスベスト被曝によって生じる悪性中皮腫のがん幹細胞を狙い撃つことができるナノ医療治療薬の開発に成功しました。

この新規ナノ治療薬は、スタウロスポリンをエピルビシンミセルに内包させることによって開発されました。スタウロスポリンは、大村智先生（2015年ノーベル生理学・医学賞受賞）が1976年に放線菌から単離した抗生物質です。この研究において悪性中皮腫のがん幹細胞に高い効果があることを発見しました。さらにスタウロスポリンを認可抗癌剤であるエピルビシンを封入したミセルに同時封入することによって、スタウロスポリンおよびエピルビシンの2剤をがんへ効果的に送り込み、その効果を飛躍的に高め、副作用を抑えることが可能になりました。このナノ治療薬を悪性中皮腫が胸腔内に播種したモデルマウスに経静脈投与したところ、がん細胞のみならずがん幹細胞を殺傷することを示し、休薬後もがんの再発は9ヶ月以上起こりませんでした。

4. 発表内容：

【研究の背景】

悪性中皮腫は、胸腔または腹腔の内側を覆う膜に悪性（がん）細胞が形成される病気です。悪性中皮腫の患者さんの多くが勤務または居住していた場所でアスベストを吸入または飲み込んでいます。悪性中皮腫は、化学療法、放射線療法などで治療の効果がなく、1年以内にほとんどの方がなくなる悪性度の高いがんです。そのため、あたらしいがん治療薬の開発が待ち望まれています。

近年、がん組織は単一の細胞集団ではなく、多くのがん細胞はごく少数の「がん幹細胞」から生じると考えられるようになってきました。これまでの研究により、このがん幹細胞は抗がん剤治療や放射線療法などの従来のがん治療に抵抗性を示すことが知られており、悪性中皮腫もがん幹細胞が多いがんだと考えられています。そのため、悪性中皮腫のがん幹細胞に対する治療薬の開発が世界中で精力的に行われています（図1）。

本研究チームは自己組織化するブロック共重合体を持ちいて、新しいドラッグデリバリーシステム（DDS、注3）の開発に成功し、副作用の軽減、がんへの抗癌剤の集積によって、高い抗腫瘍効果を確認しました。その結果を受けて、5つの抗癌剤を封入したDDSの臨床研究が現在、進行中です。

なお、本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）の研究成果展開事業「センター・オブ・イノベーション（COI）プログラム」の支援によって行われました。

【研究内容・成果】

本研究では、悪性中皮腫のがん幹細胞を特定し、その阻害剤をスクリーニングし、ミセル化することによって、抗腫瘍効果の高いナノ治療薬の開発に成功しました。

本研究グループは、悪性中皮腫のがん幹細胞は、がん幹細胞マーカーとして知られているアルデヒドデヒドロゲナーゼ（ALDH-1）の活性が高いことを見だし、これを指標にして、低濃度でがん幹細胞を殺傷可能な阻害剤をスクリーニングしました。その結果、スタウロスポリンおよびその類似体が、がん細胞よりがん幹細胞に対して低濃度で効果を示し、スタウロスポリンががん幹細胞選択性を持つことを確認しました。しかし、スタウロスポリンは、水に難溶性であり、経静脈投与した場合に血中で α 1-酸性糖タンパク質との結合により失活することが問題となっています。この問題を解決するべく本研究グループは、ナノDDS化を試みました。その過程で、スタウロスポリンとエピルビシンが相互作用することを見だし、現在臨床第I相試験中のpH応答性エピルビシン内包ミセルにスタウロスポリンの封入を試み、効率的に内包できることを見出しました（図2）。そのミセルはpH応答性エピルビシンと同様に、がん組織周辺および癌細胞内の低pH環境に反応してスタウロスポリンとエピルビシンを同時に放出することが確認されました。本研究グループは悪性中皮腫細胞の同所移植マウスモデルを作製し、治療効果の検討を行いました。その結果、未治療群は、1ヶ月で全例死亡したのに対して、スタウロスポリン内包エピルビシンミセル治療群では、全例3ヶ月以上の生存が確認され（図3）、投薬休止後も半数以上の個体で9ヶ月以上再発は見られませんでした。

さらに本研究グループは、スタウロスポリンおよびスタウロスポリン内包エピルビシンミセルのがん幹細胞に対する効果のメカニズムの検討を行いました。一般に、がん幹細胞の特徴として、(1) 細胞分裂が遅いか、一時的に停止している、(2) 解毒酵素（ALDH）の活性が高い、(3) 薬剤排出活性（ABCトランスポーター）の活性が高い、ことが挙げられています。これらの活性は、既存薬（シスプラチンやエピルビシンなど）では、上記3つの活性が促進されますが、低濃度のスタウロスポリンもしくはスタウロスポリン内包エピルビシンミセルを添加すると、3つの

活性が同時に阻害されて高い抗腫瘍効果が示され、ナノ医療治療薬の効果的な癌幹細胞への殺傷作用のメカニズムが明らかになりました。

以上の結果が、その他のがんに対しても有効であるかどうかを現在、確認中です。

【研究成果の新規性・重要性】

本研究の新規性と重要性は以下のことがあげられます。

1. スタウロスポリンおよびその類似体が中皮腫に効果が高いこと、とくに、悪性中皮腫がん幹細胞、薬剤耐性がん細胞に高い効果があることを初めて示しました。
2. スタウロスポリンがエピルビシンと相互作用が有り、エピルビシンミセルに封入が可能であることを初めて示しました。
3. pH 応答性のミセルに封入することによって、2剤同時にごんへ放出し、エピルビシンの効果が飛躍的に高くなっていることとともにスタウロスポリンによるがん幹細胞の消滅が明らかになりました。
4. 悪性中皮腫同所モデルに対して、このナノ治療薬の経静脈投与によって、がん細胞のみならずがん幹細胞をも殺傷することを示し、休薬後もそのがんの再発は半数以上の個体で9ヶ月以上起りませんでした。

本研究結果は、中皮腫などの難治癌のがん幹細胞に対する新しい治療法を提供することが期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名： ACS Nano (オンライン発行 2016年4月予定)

※受理直後につき、オンライン発行は4月中を予定

論文タイトル： Nanomedicines Eradicating Cancer Stem-like Cells In vivo by pH-Triggered Intracellular Cooperative Action of Loaded Drugs

著者： Hiroaki Kinoh*, Yutaka Miura, Tsukasa Chida, Xueying Liu, Kazue Mizuno, Shigeto Fukushima, Yosuke Morodomi, Nobuhiro Nishiyama, Horacio Cabral* and Kazunori Kataoka*

[ACS Nano について]

ACS Nano は、2007年に創刊された米国化学会発行のナノテクノロジー専門誌であり、インパクトの大きい論文が数多く発表されています。ナノサイエンス・ナノテクノロジーの分野では世界トップクラスの学術誌として、高いインパクト・ファクターを獲得しています (IF=12.033)。

参考 URL： ACS Nano (<http://pubs.acs.org/journal/ancac3>)

6. 問い合わせ先：

【研究内容に関する事項】

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
東京大学政策ビジョン研究センター 特任教授
片岡 一則

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 副ラボ長 主幹研究員
東京大学 客員研究員
喜納 宏昭

【その他に関する事項】

公益財団法人川崎市産業振興財団 COINS 支援事務局
松枝 温子

7. 用語解説：

注1 がん幹細胞

がん組織は、均一な集団ではなく、数%のがん幹細胞とよばれる細胞が存在します。このがん幹細胞は従来の化学療法および放射線療法に抵抗性を示すことが知られています。従って、既存の抗がん剤治療では、癌細胞が死滅し、癌が治癒したとみえていても、少数のがん幹細胞が残存し、残存した癌幹細胞から再び癌細胞が生じ、再発や転移を引き起こします。

注2 エピルビシンミセル

本研究チームでは、pH 応答性ミセルであるエピルビシンミセルの開発に成功しており、現在臨床研究が進行しています。これは、抗癌剤として認可されているエピルビシンを細胞内の pH 変化に応答して薬物をがんに効果的に送り込み、エピルビシンを放出します。ミセルは、エンドソームと呼ばれる細胞膜が陥没した小胞を介して細胞内に取り込まれると考えられています。エンドソーム内の pH は酸性であることが知られており、この pH 低下によりミセルから薬物が選択的に放出されるもので、抗腫瘍効果の向上が示されています。

注3 DDS

ドラッグデリバリーシステムの略称。薬剤（核酸医薬を含む）の効果を上げ、副作用を減らすために、ターゲットとなる細胞や組織に効率的に薬を到達させ、必要量をタイミングよく放出させるシステム。

11. 添付資料：

< 発表概要図 >

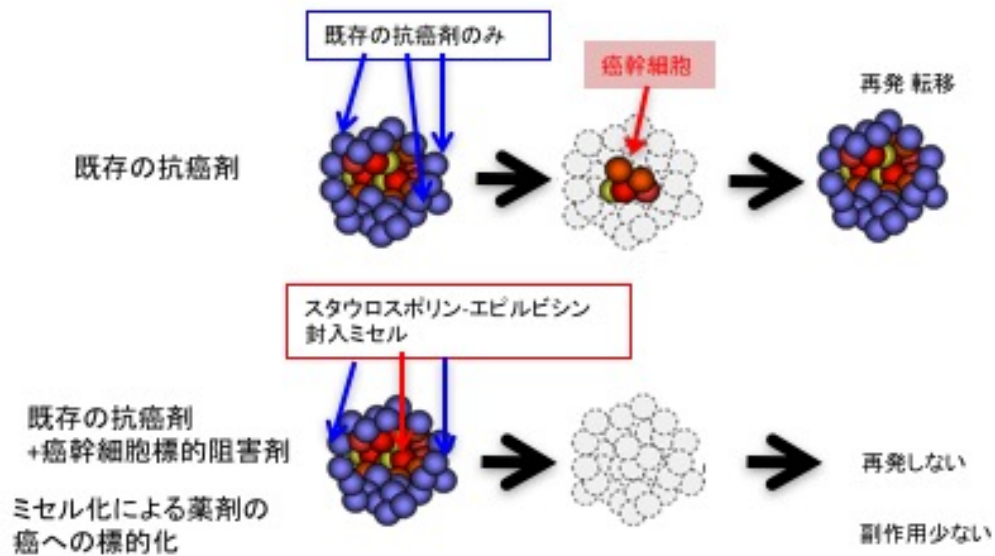


図1 再発しない抗癌剤の開発

がん組織は、均一な集団ではなく、数%のがん幹細胞とよばれる細胞が存在します。このがん幹細胞は従来の化学療法および放射線療法に抵抗性を示すことが知られています。従って、既存の抗がん剤治療では、癌細胞が死滅し、癌が治癒したとみえていても、上段のように、少数のがん幹細胞が残存し、残存した癌幹細胞から再び癌細胞が生じ、再発や転移を引き起こします。下段でしめすように既存の抗癌剤と癌幹細胞阻害剤とを組み合わせることによって、がんの寛解が可能になります。

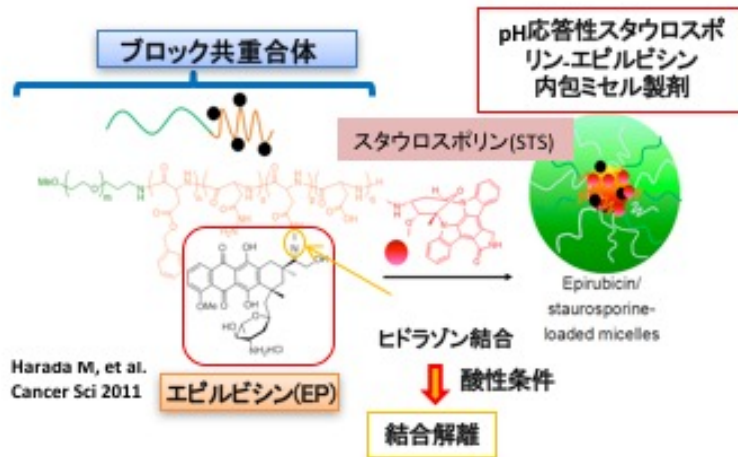


図2 新規ナノ医療薬の開発

我々は、pH 応答性ミセルであるエピルビシンミセルの開発に成功しており、現在、臨床研究が進行しています。これは、抗癌剤として認可されているエピルビシンを細胞内の pH 変化に応答して薬物をがん細胞に効果的に送り込み、エピルビシンを放出します。今回 明らかになったがん幹細胞の阻害剤であるスタウロスポリンをエピルビシンミセルに封入することに成功し、EPR 効果によりミセルががんへ集積後、低 pH であるがん細胞のエンドソーム内で、2 剤を同時に放出することにより、がんおよびがん幹細胞の殺傷が示されました。

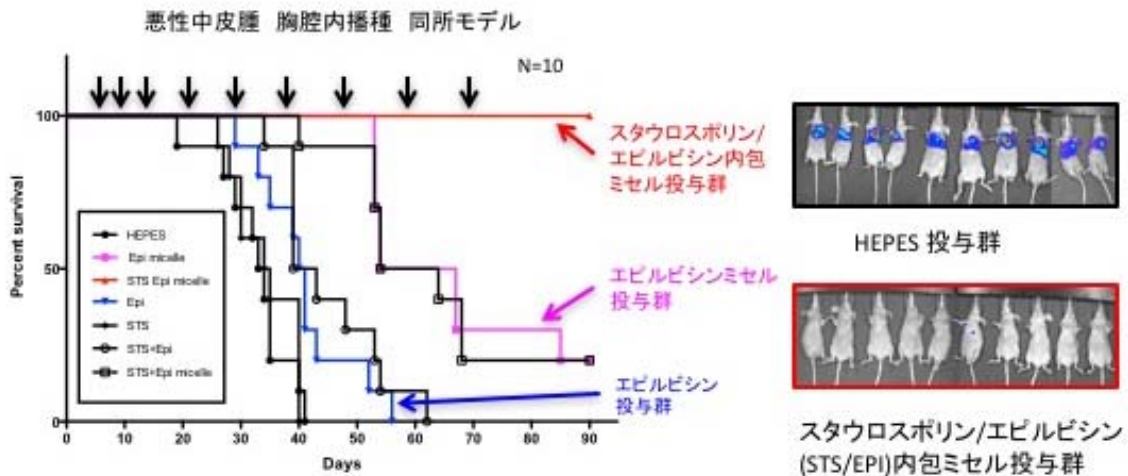


図3 悪性中皮腫同所移植モデルに対する新規ナノ治療薬の効果

投与しない場合(黒)は、1ヶ月ですべてのマウスが死亡しますが、新規ナノ治療薬投与(赤)で悪性中皮腫マウスの生存期が、すべての個体が3ヶ月以上生存しました。