

高分子 DDS を腫瘍深部へ送達する新規血管透過経路

東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科

松本 有

1. はじめに

癌治療、再生医療、遺伝子治療において、薬剤・遺伝子を標的組織・細胞へ有効に送り届ける薬物送達システム(ドラッグデリバリーシステム:DDS)が極めて重要な役割を担う。申請者らはナノテクノロジーを応用し、親水性高分子のポリエチレングリコール(PEG)とポリアミノ酸からなるブロック共重合体の自己会合によって形成される高分子ナノDDSの開発を行っている。

癌は遺伝子レベル・細胞レベル・組織レベルで不均一な細胞集団であり、その不均一性ががん治療の限界をもたらしている。特に血管から離れた低酸素領域では薬剤が到達しにくく、放射線療法の効果も低いため再発の原因となっている。

最近、申請者はDDSが腫瘍血管のところどころで水道管破裂のような噴出が起こる、過去に報告の無い現象を発見した(Nat Nanotechnol 2016)。腫瘍血管に一時的な破綻が生じ、そこから急速に高分子ナノDDSが噴出し、その後徐々に腫瘍組織に拡散する。申請者はこれを「nano-eruption」と命名し解析を進めている。本研究ではnano-eruptionのメカニズムを解明し、腫瘍血管から遠い深部組織へ効果的にDDSを送達させる事を目的とする。

2. 方法

申請者はナノテクノロジーを応用した高分子ナノDDSを開発している。DDSの生体内動態を詳細に評価するため、生体リアルタイム共焦点・多光子レーザー走査型顕微鏡(生体顕微鏡)を構築した(Biomed Opt Express 2010)。生体顕微鏡は動物を生きたままの状態を観察できるため、生体における様々な情報を組織レベル、細胞レベルの分解能で即時的かつ継続的に取得し分析することが可能である。

皮下腫瘍モデルについてはDorsal skinfold chamberと安定した麻酔維持によって10分以下の撮影間隔かつ20時間以上という詳細な検討が可能になったため、DDSが腫瘍組織に分布する動的な情報が得られるようになった。

本研究では生体顕微鏡を用いて皮下腫瘍モデルを観察した。腫瘍はBxPC3(ヒト由来膵臓腺癌細胞株)を用いた。TGF- β 阻害薬またはクロロキンで修飾した。生体顕微鏡下に担癌マウスを固定し、直径30または70nmの蛍光標識ナノミセルの腫瘍内分布を経時的に観察した。得られたタイムラプス画像からnano-eruptionを検出し、発生頻度、増大速度、持続時間、拡散面積等の諸項目を解析した。

3. 結果 研究成果

TGF- β 阻害薬投与群ではnano-eruptionの持続時間が有意に亢進した。また30nmミセルでは発生頻度に有意差は無いが70nmミセルでは発生頻度が亢進した。クロロキン群では増大速度と拡散面積に有意差が認められ、TGF- β 阻害薬とは異なる機序でnano-eruptionによる薬剤送達効果を増大させた。

4. 考察 まとめ

薬剤併用によってnano-eruptionの様式が変化した。これは即ち、nano-eruptionは人為的にコントロールが可能であることを意味する。癌治療の最中ではnano-eruptionを促進するとDDSはより多く集積することが期待される。また治療間欠期にnano-eruptionを抑制すると、栄養や酸素が豊富な血漿成分が癌細胞に到達しにくくなることが期待できる。今後の更なる検討によってNano-eruptionを促進する条件、抑制する条件を最適化し、治療タイミングによってこれらを組み合わせることにより、新しいDDS治療戦略の構築が可能となる。

5. 発表論文、参考文献

Matsumoto, Y., et al. (2016). "Vascular bursts enhance permeability of tumour blood vessels and improve nanoparticle delivery." Nat Nanotechnol **11**(6): 533-538.