

抗がん剤を届けるナノカプセルにおいて内部のらせん構造が重要であることを発見

α ヘリックスを基盤とするコアの高次構造がシスプラチンを内包する高分子ミセルの制がん効果に及ぼす影響

○持田 祐希¹・Horacio Cabral²・三浦 裕¹・Francesco Albertini²・長田 健介²・
西山 伸宏³・片岡 一則^{1,2} (¹東大院医・²東大院工・³東工大資源研)

[3J05]

(Tel: 03-5841-0862)

東京大学大学院医学系研究科の持田祐希特任研究員、片岡一則教授（同工学系研究科と兼任）及び東京工業大学資源化学研究所の西山伸宏教授らの研究グループは、高分子のミセル化によって得られるナノカプセルを利用して、抗がん剤をがんに対して選択的に届ける技術の研究を行っている。今回、同グループは、ナノカプセルの中心部を構成する高分子鎖にらせん構造を誘導することで、ナノカプセルのがんへの集積性を高め、膵臓がんを効果的に抑制できることを明らかにした。本成果は、高分子鎖の形成する微細構造がナノ医薬品の性能に極めて大きな影響を与えることを世界で初めて実証し、ナノ医薬品の実用化を強く推進するものと期待される。

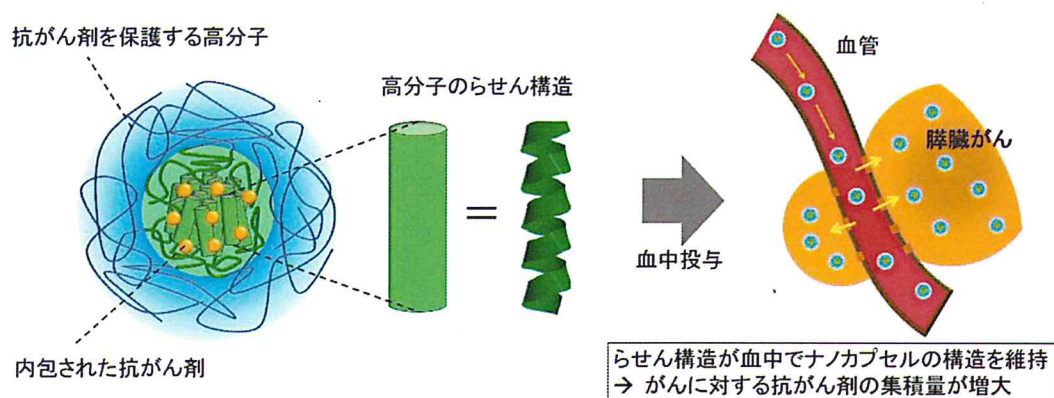


図1 抗がん剤を内包するナノカプセルの構造と膵臓がんに対するナノカプセルの集積

従来の低分子抗がん剤を用いたがん治療では、投与した抗がん剤が全身に広がってしまうため、がん細胞のみならず正常な細胞も殺傷され、耐え難い副作用が生じてしまう。それに対し、高分子のミセル化によって得られるナノカプセルに抗がん剤を封入して血中に投与すると、ナノカプセルは、正常組織の血管と比べて隙間の多い構造を持つがん組織の血管から少しずつ流出し、抗がん剤をがん細胞に対して選択的に届けることができる。従って、副作用を抑えつつがんの治療効果を最大限に引き出すためには、ナノカプセルが他の臓器や組織に対して分布することを抑制しつつ、その血中滞留時間を延ばしてがんへの集積量を増やすことが重要である。ところが、これまでに報告されてきた高分子ミセル型ナノカプセルの大半は、血中においてその構造を十分に維持することができず、異物認識を司る肝臓や脾臓によって捕捉され、血中から速やかに除かれてしまう。そのため、血中を長時間安定に循環できるナノカプセルの普遍的な構造設計指針の樹立が求められている。

これまでに報告されている高分子ミセル型ナノカプセルのうち特に優れたがん治療成績を挙げているものとして、我々の研究グループが開発したシスプラチンを内包するナノカプセル (NC-6004) がある。このナノカプセルは、膵臓がんの患者を対象に、最終段階の第Ⅲ相臨床試験が進められており、数年内の上市が期待されている。今回、このシスプラチンを内包するナノカプセルについて、詳細な構造 - 機能相関の解析を行い、その優れたがん治療効果の構造的由来を探った。その結果、ナノカプセルの中心部を構成する高分子鎖がらせん構造を形成していることが明らかとなり、優れたがん治療効果を得るためにらせん構造の存在が不可欠であることを確認した。ナノカプセルの中心部を構成する高分子鎖が不規則な構造を取る場合とらせん構造を形成する場合について、生体内を模した環境でナノカプセルの構造が壊れていく様子を比較したところ、前者は構造の解離が進むに従って急速に分解していったのに対し、らせん構造を基盤とする後者の場合には、ミセル構造を保ちながら一定の速度で緩やかに解離していくことがわかった。そのため、らせん構造を有するナノカプセルは、血中においても安定な構造を維持することができ、肝臓や脾臓による捕捉を最小限に抑え、24 時間後の血中濃度で比較すると、不規則構造を有するナノカプセルより 30 倍高い血中濃度を達成できることが確認された。その結果、らせん構造を基盤とするナノカプセルは膵臓がんに対してより多く集積し、マウスに移植した膵臓がんの成長を少なくとも 20 日間完全に抑制できた。

以上の結果は、高分子を基盤とするナノ医薬品の生体内における機能に対して、構成高分子の微細構造が極めて大きな影響を与えることを示す。高分子鎖の微細構造の制御がナノ医薬品の新たな構造設計指針となることで、ナノ医薬品の実用化が強く推進されるものと期待される。

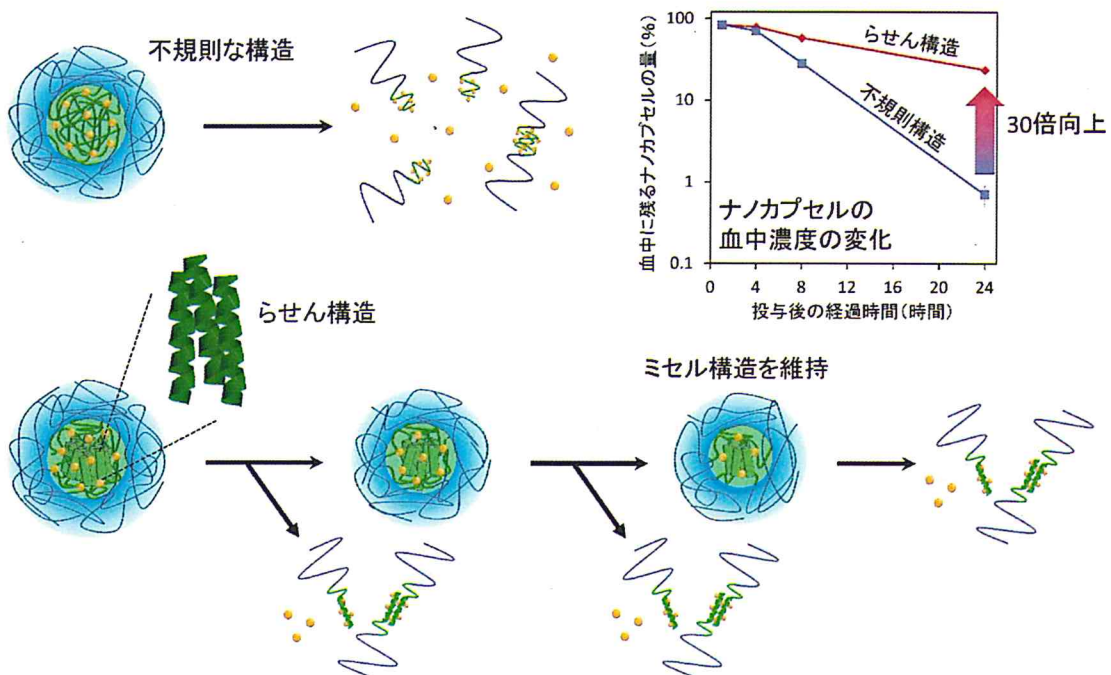


図2 生体内におけるナノカプセルの解離課程と静脈投与後の血中濃度の変化

<適用分野> ドラッグデリバリーシステム、高分子医薬品、診断薬、化粧品、生体材料