内因性アルブミン輸送システムを利用した腫瘍選択的 NO 供与による EPR 効果の制御

徳島大学大学院 医歯薬学研究部^{*1)}・熊本大学大学院 薬学教育部^{*2)}・崇城大学 薬学部^{*3)}
 異島 優^{*1)}・丸山 徹^{*2)}・石田竜弘^{*1)}・小田切優樹^{*3)}

Control of EPR effect by tumor-targeted NO donor via endogenous albumin transport system

A unique phenomenon in solid tumors, enhanced permeability and retention (EPR) effect, is very famous for the development of macromolecular anticancer therapy. However, cancers with low vascular permeability posed a challenge for these EPR based therapeutic systems. An intrinsic vascular modulator such as nitric oxide (NO) could augment the intrinsic EPR effect. We have demonstrated that S-nitrosated human serum albumin dimer (SNO-HSA Dimer) becomes an enhancer of the EPR effect in various tumor-bearing mice models. Here, we summarized the enhanced effect of SNO-HSA Dimer on the anticancer effect of two types of macromolecular anticancer drugs, namely PEGylated liposomal doxorubicin (Doxil[®]) and albumin bound paclitaxel nanoparticle (Abraxane[®]). In C26-bearing mice with highly permeable vasculature, SNO-HSA Dimer could increase tumor accumulation of these anticancer drugs and thereby their anticancer effects. Interestingly, the tumor accumulation of Doxil[®] in B16-bearing mice, which are characterized by a low permeable vasculature, increased more 6-fold in the presence of SNO-HSA Dimer, and the improved accumulation of Doxil[®] led to increased survival and decreased tumor volume. On the other hand, SNO-HSA Dimer also augmented the tumor growth inhibition of Abraxane[®] in low vascular permeability B16-bearing mice. Furthermore, Abraxane[®] combined with SNO-HSA Dimer showed higher antitumor activity and improved survival rate of SUIT2 human pancreatic cancer orthotopic model. We also showed that the administration of SNO-HSA Dimer had no effect on blood pressure, heart rate and biochemical parameters, suggesting that SNO-HSA Dimer alone is very safe. Accordingly, we conclude that SNO-HSA Dimer is promising for regulating the EPR effect and enhanced therapeutic effects of many macromolecular anticancer drugs.

EPR効果は、高分子抗がん療法の開発の基礎となり得るが、低い血管透過性を有するがん領域では、このEPR効果のみでは十分な送達性が得られない。したがって、一酸化窒素(NO)のような血管調節分子で内因性EPR効果を増強することは極めて有望な戦略である。筆者らは、ヒト血清アルブミン二量体のS-ニトロソ化体(SNO-HSA Dimer)がEPR効果の増強剤であることを検討してきた。ここでは、すでに承認されたPEG化リポソーム・ドキシソルビン(Doxil[®])およびアルブミン結合型パクリタキセル・ナノ粒子(Abraxane[®])の2種類の高分子抗がん剤を用い、血管透過性が高いC26や血管透過性が低いB16担がんモデル、臨床病態に近いとされているSUIT2ヒト膵臓がん同所性モデルにて得られた結果を中心に報告する。

Yu Ishima^{*1)}, Toru Maruyama^{*2)}, Tatsuhiro Ishida^{*1)}, Masaki Otagiri^{*3)}

Keywords: EPR effect, Nitric oxide, Human serum albumin, Endogenous Albumin Transport, Antitumor activity

1. はじめに

難治性の膵臓がんなどに観察されるがん微小環境は、がん細胞をはじめ、免疫細胞や血管内皮細胞など多くの細胞種が不均一に存在し、さらに低酸素や

^{*1)} Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University

^{*2)} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

^{*3)} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University

低栄養状態がそれぞれの細胞の表現型に多様性をもたらす。こうしたまさに『カオス』ながん微小環境に対して、殺細胞効果を有する抗がん剤を送達させることは困難を極める(図1)。これまで、がん化学療法における抗がん剤の腫瘍ターゲティングとして、『能動的』あるいは『受動的』ターゲティングが試みられてきた。『能動的』ターゲティングは、そのターゲットが限られた細胞にのみ発現しているため、結果として、そのターゲットが作用しない細胞集団の形成につながる。一方、『受動的』ターゲティングは、その理論の礎である Enhanced permeability and retention (EPR) 効果により、比較的幅広いがん種に適応できる。しかしながら、その腫瘍集積性は投与量のわずか10%程度との臨床データも存在し、満足な結果が得られることが少ないことから、ヒトにおける EPR 効果の存在そのものを疑問視する見方も少なくない。このように、『高分子抗がん剤を効率的に腫瘍全体へ送達するためにどうすべきか』という問いの答えは、臨床現場からも強く求められている喫緊の課題であり、これに対する DDS 分野の貢献度・重要度は極めて高く、DDS 分野全体で向き合うべき問題である。本稿では、腫瘍細胞への内因的アルブミン輸送(Endogenous Albumin Transport: EAT)システムを活用した EPR 効果の制御に関するこれまでの知見ならびに今後の展開について紹介する。

図1 『カオス』ながん微小環境

バイオミメティックな DDS 担体として使用する利点としてあげられる。事実、血中半減期の短い分子やペプチドの滞留性の向上に利用され、がんや肝炎、糖尿病、リウマチなどに対する治療薬の開発が進んでいる¹⁾。

がん治療における DDS に焦点をあてた場合、EPR 効果の発見の手がかりとなったエバンスブルーが結合したアルブミンの腫瘍部位への漏出性と集積性もまた、抗がん剤の DDS 担体として HSA を使用する利点と言えよう。この EPR 効果は、1986 年に前田・松村らによって報告されたものであるが、解剖学的には腫瘍組織での血管透過性が著しく亢進していることと、リンパ系が発達していないことに起因している。これらの知見をまとめた1986年の EPR 効果の最初の報告では、『血清タンパク質であるアルブミンや抗体といった分子量(>50 kDa)の内因性高分子タンパク質が EPR 効果を受ける』ことが実験データとともに明確に記述されている²⁾。しか

2. ヒト血清アルブミンと EPR 効果

ヒト血清アルブミン(HSA)は、ヒト血清中に最も多く含まれる糖鎖を有さない単純タンパク質である。その機能は血漿膠質浸透圧の調節や脂肪酸をはじめとする内因性リガンドおよび薬物などの外因性リガンドの輸送担体、酸化還元緩衝能、抗酸化作用および酵素的作用(エステラーゼ様作用)など多岐にわたっている(図2)。なかでも、HSA の半減期は約20日と非常に血中滞留性に優れており、HSA を

図2 ヒト血清アルブミン(HSA)の構造と機能

しながら、最近の DDS 関連の学会などに参加すると、その EPR 効果を受けるサイズとして、最初にリポソームやミセルなどのナノ粒子をあげる研究者が少なくない。確かにこれらのナノ粒子も EPR 効果を受けるが、エバンスブルーのように HSA などの血清タンパク質との親和性が高い分子は、たとえ低分子だとしても、投与後速やかに内因性の血清タンパク質と結合し、EPR 効果を受けるサイズになるということを意味している(ただし、薬効を示すためには血清タンパク質から放出される必要があることは言うまでもない)。それゆえに、アルブミン結合型パクリタキセル製剤である Abraxane[®] は、たとえ単量体へと崩壊しても EPR 効果を受けるサイズを維持しているものと推察される。まずは EPR 効果の歴史的な背景に基づいて、HSA や抗体も EPR 効果を受けるサイズであるということを強調したい。

3. EPR 効果を超えた ヒト血清アルブミンの腫瘍細胞移行性

がん治療における DDS を考えるうえで、越える

べき3つのステップが存在する。そのステップとは、まず『全身から腫瘍組織へ(STEP 1)』、次に『腫瘍間質から腫瘍細胞へ(STEP 2)』、最後に『腫瘍細胞による取り込み(STEP 3)』である(図3上)。図に示すように、EPR 効果は、この3つのステップのうち、最初の STEP 1 のみに寄与していると言える。つまり、EPR 効果のみの戦術では、抗がん剤の腫瘍細胞へのターゲティングとして不十分であると考えられる。したがって、『EPR 効果』に加え、『腫瘍細胞内へ薬物を送達させる駆動力』を付加することが重要である。

このような背景の中、HSA が EPR 効果を超えるターゲティング能を有するという知見が、近年相次いで報告されている。それは、アルブミンレセプターと呼ばれる内皮細胞に存在する gp60^{3~7)} や多くの種類の腫瘍間質に存在する Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine (SPARC)^{8~12)} での「能動的ターゲティング」が機能することである(図3下)。このことは、HSA そのものが、「受動的」のみならず、「能動的」にも腫瘍細胞にターゲティングされていることを示している。つまり、先述した3つのステップの中、STEP 2 と STEP 3 を突破する能力があると

図3 抗がん剤のターゲティングにおける Endogenous Albumin Transport (EAT) System の有用性

図4 SNO-HSA Dimer による EPR 増強戦略の概念図

ということである。ではなぜ『腫瘍細胞は HSA を能動的に取り込むのであろうか?』。その答えとして、腫瘍細胞が HSA を『栄養源』として積極的に取り込む生存機構を有することが有力視されている。特に、血管新生が乏しい膵管腺がんなどで顕著に観察される現象であり、がん細胞がマクロピノサイトーシスを介して取り込んだ HSA を、アミノ酸源として利用することが報告されている¹³⁾。筆者らは、この現象を『Endogenous Albumin Transport (EAT) System』と命名することを提案している。腫瘍細胞はアミノ酸源として積極的に内因的な HSA を『EAT』し、細胞増殖を続けようとする。ただ、十分な血流が存在する血管の周辺領域であれば、その血流に伴い HSA が運搬され、アミノ酸源を確保できる。そのため、血管が豊富な腫瘍組織では EAT

System は必要とされない。その一方で、血管が乏しいような低酸素領域(血流によって栄養源を獲得できない状況)になるにつれ、EAT System を活性化させ、HSA を特異的に取り込む機構を増幅させ、生存し続けようとするのであろう。実際に、低酸素に応答して SPARC の発現が上昇することが知られている¹⁴⁾。すなわち、EAT System が活性化している領域は、『高分子抗がん剤の送達が困難な領域』、つまり、『EPR 効果を増強すべき領域』であると考えられる。

前記のことから、筆者らは、リボソームなどのナノ粒子の送達性を上回る HSA をキャリアとして、EPR 制御剤を開発することを企図した(図4)。以下にその詳細を述べる。

4. EAT System を搭載した EPR制御剤の開発

現在のがん治療におけるナノ製剤の開発において、『EPR効果』は欠かせない理論となっており、Doxil[®]をはじめ、ナノ製剤が次々に世界中で開発・承認されている。こうした状況の中、ナノ化に伴う生存率の改善や副作用の軽減は認められているものの、その反面、一部のがん種、もしくは、その腫瘍サイズなどの違いによっては、無効もしくは効果が乏しいという臨床データが明らかとなりつつある。この原因として、動物実験によって確立されている画一的な担がんモデルではEPR効果の不均一性が評価しにくいことなどがあげられる。筆者らも、マウス結腸がん由来のColon26細胞とマウスメラノーマ細胞B16細胞では、内因的なEPR効果の差が極めて大きいことを経験している¹⁵⁾。加えて、同一のがん細胞であっても、その腫瘍の大きさによっても大きく異なること¹⁵⁾から、腫瘍の種類や大きさに十分配慮した実験系でのデータの再構築が必要不可欠である。

そこで筆者らは、内因的なEPR効果を『利用』するだけでなく『制御』することによる『次世代型EPR治療戦略』を提案している。このアプローチのメリットは、高分子抗がん剤にEPR制御剤を併用投与するだけで、その高分子抗がん剤の腫瘍内集積性を増大できるという点にある。その結果、抗腫瘍効果の増強をはじめ、副作用の軽減・最大投与量の増大が見込め、比較的簡便に臨床有用性を向上させることが期待でき、汎用性も高いと考えている。一方で、腫瘍周辺部の血管拡張は、酸素や栄養の供給にもつながりかねず、EPR制御作用は『諸刃の剣』になりかねない。したがって、腫瘍周辺部の血流の増大は一過性であるべきである。

そこで、生体内の血管弛緩因子である一酸化窒素(NO)をEPR制御剤として選択し、HSA Dimerに存在する2箇所のCys-34位のチオール基にNOを結合させたS-ニトロソ化HSA Dimer(SNO-HSA Dimer)を開発した(図4)。HSAはDimer化に伴い、単量体と比較して、血中半減期の延長ならびに腫瘍組織移行性の増大という特性をもつ。加えて、遺伝子組換え技術を用いたHSA Dimer作製法

を採用することにより、ミセルやリポソームなどに見られる分子の不均一性がなく、均一な高純度のタンパク質が得られる。この腫瘍選択的な担体であるHSA DimerにEPR制御作用を有するNOを付与したSNO-HSA Dimerは、先述した『EAT System』を搭載した魅力的なEPR制御剤になり得る可能性が高い。これまでに、SNO-HSA Dimerが腫瘍組織特異的にNOを送達させることで、EPR効果を一過的(投与直後から3時間まで)に増強させることができ、その投与後12時間までに投与前の状態に戻ることを報告している^{15,16)}。この『可逆的な』EPR増強現象は、予期せぬ腫瘍増大を引き起こすことなくEPRを増強する際には極めて重要なことであり、SNO-HSA Dimerが単なるEPR『増強』剤ではなく、EPR『制御』剤であることを示している。以下に、このSNO-HSA DimerのEPR制御剤としての有用性に関して、*in vivo*にて検証した実施例を中心に紹介する。

5. SNO-HSA Dimer による EPR制御の応用例①

はじめに、高分子抗がん剤としてドキソルビシン内包PEGリポソームであるDoxil[®]を用い、Doxil[®]の抗腫瘍効果におけるSNO-HSA Dimerの併用効果を検討した。担がんマウスモデルには、内因的EPR効果が大きいマウス結腸がん由来のColon26(C26)細胞と内因的EPR効果が小さいマウスメラノーマ細胞B16細胞を使用した。その際、それぞれのマウスモデルにおいて、SNO-HSA Dimer単独投与では抗腫瘍効果を認めない投与量であることを予め確認した。Doxil[®]は、EPR効果を利用した受動的ターゲティング作用を有するため、Doxil[®]単独でもある程度の抗腫瘍効果が見込まれる。実際、C26細胞担がんモデルにおいて、Doxil[®]単独での抗腫瘍効果が認められたが、B16細胞担がんモデルにおいては、Doxil[®]単独での抗腫瘍効果が認められなかった(図5)。この条件下において、各担がんマウスモデルにSNO-HSA Dimerを併用投与したところ、いずれの担がんマウスモデルにおいても、Doxil[®]単独よりも有意に高い抗腫瘍効果が認められた。興味深いことに、Doxil[®]が無効であったB16

図5 SNO-HSA Dimer による Doxil® の抗腫瘍効果の増強

(左)C26細胞および(右)B16細胞担がんモデルマウスを用いた際の腫瘍サイズを示す。腫瘍サイズが100 cm³に達した日を0日とし、0、7、14日目にそれぞれの薬剤を投与した。*p<0.05, **p<0.01 vs Control, #p<0.05, ##p<0.01, vs Doxil®。(文献15を一部改変)

図6 Doxil® 投与24時間後の各臓器および血清中のドキソルビシン(Dox)量評価

(左)C26細胞および(右)B16細胞担がんモデルマウスを用いた際の各臓器および血清中のDox量を示す。いずれのモデルにおいても、SNO-HSA Dimer併用により、腫瘍内Dox量が増加し、腎臓および肝臓内Dox量が減ったことがわかる。*p<0.05, **p<0.01 vs Doxil® alone。(文献15を一部改変)

細胞担がんモデルにおいても、Doxil® の抗腫瘍効果を増強した(図5)。そこで、その効果がDoxil® の腫瘍移行量の向上に基づいていることを確かめるべく、腫瘍内のドキソルビシン量を定量したところ、Doxil® 単独時と比較してC26細胞担がんモデルにおいてはドキソルビシンの腫瘍移行性が3倍程度、B16細胞担がんモデルにおいては実に6倍程度も上昇していた(図6)。その際、肝臓や腎臓などの他臓器へのドキソルビシンの分布はDoxil® 単独時と比較して減少していた。この結果から、Doxil® の腫瘍移行性が極めて低い(内因的なEPR効果が小さ

い)状況下でも、SNO-HSA Dimer は高分子抗がん剤が送達できない部分にもEAT Systemにより能動的に輸送され、NOを運搬してEPR効果を制御することが可能であると考えられた。誌面の都合上、詳細は割愛するが、SNO-HSA Dimer 併用投与により、C26細胞およびB16細胞担がんモデルにおいて生存率の延長、C26細胞担がんモデルにおいて肺転移の抑制を確認している。また、副作用の検討として、SNO-HSA Dimer 頻回投与後の体重や血圧の変動を観察したが、特に副作用に伴う変動は観察されず、肝障害や腎障害などの生化学マーカーの変

動も観察されなかった。このことから、SNO-HSA Dimer は、極めて安全な化合物であることも示唆された。また、本化合物は、アルブミンが本体であることから、生体内での生分解性も極めて高く、長期投与での組織蓄積性もないものと考えられる。

ここでは、リポソーム製剤として Doxil[®] の応用例を紹介したが、ミセル製剤でも SNO-HSA Dimer 併用により同様に抗腫瘍効果が増強することを確認している¹⁵⁾。

6. SNO-HSA Dimer による EPR 制御の応用例②

前項では、リポソーム製剤である Doxil[®] への応用例を示した。次に、アルブミン結合型医薬である Abraxane[®] との応用例を紹介したい。

Abraxane[®] は、添加剤として HSA を用いたパクリタキセル製剤であり、従来のパクリタキセル製剤であるタキソール[®] の添加剤として使用されていたポリオキシエチレンヒマシ油およびエタノールを含まない。つまり、Abraxane[®] はこれら添加剤由来のアナフィラキシー性の過敏反応や副作用を回避する目的で開発されたものであり、結果として短時間で高用量のパクリタキセルを投与可能にした画期的な製剤である。また、Abraxane[®] は、製剤中では130 nm のナノ粒子を形成していることか

ら、Doxil[®] のような高分子抗がん剤と混同されていることも多い。実際、Abraxane[®] は、溶液中で濃度依存的に急速に崩壊し、パクリタキセル結合アルブミン分子まで解離するという特徴をもつため、130 nm の高分子抗がん剤としての血中動態を示すわけではない。その一方で、「投与後すぐにアルブミン単量体まで解離するため、EPR 効果を受けない」と解釈されるケースがあるが、先述したとおり、前田・松村らの EPR 効果に関する最初の知見は『血清タンパクである HSA や抗体といった分子量 (>50 kDa) の内因性高分子タンパク質が EPR 効果を受ける』ことが明らかにされており、Abraxane[®] は EPR 効果を受けないと容易に断言できない。

このような背景の下、SNO-HSA Dimer で EPR 効果を制御した状況下において、Abraxane[®] の腫瘍移行性が増大すれば、間接的に Abraxane[®] が EPR 効果を受けていることが検証できるのではないかと考えた。そこで、前項で述べた Doxil[®] と同様の実験系において、Abraxane[®] と SNO-HSA Dimer の併用効果を検討した。その結果、内因的 EPR 効果が大きい C26 細胞担がんモデルにおいて、Abraxane[®] の抗腫瘍効果は、SNO-HSA Dimer 併用により顕著に高い抗腫瘍効果が導かれた。また、内因的 EPR 効果が小さい B16 細胞担がんモデルにおいては、Abraxane[®] 単独投与では抗腫瘍効果はほ

図7 SNO-HSA Dimer による Abraxane[®] の抗腫瘍効果の増強

(左)C26細胞および(右)B16細胞担がんモデルマウスを用いた際の腫瘍サイズを示す。腫瘍サイズが100 cm³に達した日を0日とし、0、7、14日目にそれぞれの薬剤を投与した。*p<0.05, **p<0.01 vs Control, #p<0.05, ##p<0.01, vs Abraxane[®]。(文献17を一部改変)

図8 Abraxane®投与24時間後の各臓器のパクリタキセル(PTX)量評価
C26細胞担がんモデルマウスを用いた際の各臓器のPTX量を示す。
SNO-HSA Dimer併用により、腫瘍内PTX量が増加したことがわかる。
* $p < 0.05$ vs Abraxane® alone。(文献17を一部改変)

とんど認められなかった一方で、SNO-HSA Dimer併用により有意な抗腫瘍効果が観察された(図7)。また、C26細胞担がんモデルにおいて、腫瘍内パクリタキセル量を定量したところ、SNO-HSA Dimer併用により、その腫瘍移行量が2倍以上になっていた(図8)。これらの結果から、一部のAbraxane®はEPR効果を受け、腫瘍へ集積することが示唆された。詳細は割愛するが、Abraxane®単独投与において白血球減少の副作用が現れたが、SNO-HSA Dimer併用では、白血球減少は認められなかった。このことから、腫瘍移行性増大に伴うその他の臓器分布の抑制が副作用軽減をもたらしたものと推察している。また、Abraxane®は治療切除不能な膵がんでの適応もあることから、極めて治療困難で、かつ比較的ヒトの臨床病態を反映するモデルとされているヒト膵臓がん同所移植モデルを用いての検討も行っており、SNO-HSA Dimer併用により生存期間中央値が有意に上昇することや副作用が軽減されることを確認している¹⁷⁾。

7. 今後の展開

これまで、EAT Systemを利用したSNO-HSA Dimerを用い、EPR効果の制御戦略を述べてきた。本研究結果は、先述してきたDoxil®に代表されるリポソーム製剤やAbraxane®に代表されるアルブミン結合型医薬のみならず、ミセル製剤¹⁵⁾や、近年

注目を浴びているOPDIVO®に代表される抗体医薬(未発表データ)においても適応可能であることをすでに確認している。つまり、EPR効果により腫瘍移行性が高められている多くの高分子抗がん剤に対して適応でき、SNO-HSA Dimerを併用するだけで抗腫瘍効果の増強のみならず、副作用の減少や転移抑制作用が期待できる。すなわち、このEPR制御技術は、投与期間や投与量の削減による患者の心身的かつ経済的負担の軽減はもちろん、高額医療が問題視されている昨今において、医療経済にも貢献するものと考えている。臨床開発へのハードルは高いものの、その波及効果は極めて高く、意義深いと考えられる。

また、今回のSNO-HSA Dimerを用いたEPR制御のアプローチでは、内因的なEPR効果が小さい低血管密度の腫瘍(メラノーマや膵臓がんなど)において、より顕著に奏効することが確認された。この結果は、リポソームなどのナノ粒子を超えるEAT Systemの送達性を有するSNO-HSA Dimerだからこそ成し遂げられるものであると考えている。つまり、腫瘍全体的にEPR効果を制御させるには、EPR効果では送達できない血管が少ない領域、あるいは、血管はあるものの血流が乏しい領域などにEPR効果を制御させる因子を送達させる必要があるだろう。例えば、ある程度安定なEPR効果制御因子を使用すれば、そこまでの送達性の必要はないかもしれない。しかしながら、今回のようにNOをEPR効果制御因子として用いている場合は、パラクリン的な作用が限界であるため、NOのキャリアとしてはEPR効果を上回るような腫瘍組織送達性が有効であると思われる。

以上のような結果を踏まえて、現在、EAT Systemを利用したEPR制御剤+ α (抗がん剤や診断薬など)を併せもたせたHSA nanoparticleの開発に取り組んでいる。さらにEAT Systemには、血管内皮細胞でのgp60や腫瘍間質でのSPARCがアルブミン腫瘍輸送に関与していることが知られている^{18,19)}。これに加えて最近、Abraxane®の腫瘍細胞取り込みにcaveolin-1介在性のマクロピノサイトーシスが重要であることが報告された²⁰⁾。すなわち、gp60やSPARC、caveolin-1の発現を上昇させる化

合物による腫瘍組織の環境側からのアプローチ、または、これら因子に対する親和性増大HSA変異体の開発による高分子抗がん剤側からのアプローチは、EPR効果を越えた腫瘍細胞内への送達を可能にするEAT SystemのDDS応用として非常に重要な戦術になってくるものと考えている。また今後、多剤化学療法を1剤で可能となるような複数の薬物をリポソームやミセルに封入した高分子抗がん剤の研究・開発が盛んに行われていくことが予想されている。この点においても、HSAは1分子に複数の薬物結合サイトを有することから、この特性を生かした複数の抗がん剤結合型の multidrug-binding albumin nanoparticle の開発にも取り組みたいと考えている。

8. おわりに

発見から30年以上が経過した現在、EPR効果の理論を基盤にいくつもの高分子薬剤が研究開発・臨床応用されてきた。本発見は膨大な論文引用件数に示すように真にオリジナルな知見であり、このようなインパクトのある発見は容易に見出せないかもしれない。その一方で、臨床を含め多面的なデータの蓄積がEPR効果の普遍性に疑問を投げかけており、今まさにDDS研究は岐路に立たされている。こうした状況下において、DDS研究における新たな道標となるような発見が、今後のDDS研究者の責務であると感じている。

冒頭で述べた『カオス』ながん微小環境あるいは個体差・種差に対して、普遍的な現象・理論などあ

るのだろうか。この問いに対して、筆者らは『EAT System』という1つの可能性を導き出した。どんながん種も『エネルギーなしには生きられない』はずである。PET診断薬であるグルコースによく似た構造の Fludeoxyglucose (^{18}F) のように、がんが必要とする分子(グルコースやアミノ酸源としてのHSA)の輸送を逆手に利用し、診断や治療につなげることが1つの普遍的な戦略となり得るかもしれない。一方で、臨床現場で認められるEPR効果の限界に目を背けず、高分子抗がん剤の貴重な臨床データに耳を傾けるような『リバーストランスレーショナル・リサーチ』を推進することで、さまざまな病態生理学的なデータを臨床・基礎研究者が一丸として収集・検証し、がん病態の層別化あるいは個別化治療といった、臨床データに根ざしたさらなるDDS研究の可能性を追求していくことがこれから重要になってくると感じている。

謝辞

本研究は、熊本大学、徳島大学、崇城大学で実施されたものである。大変過酷な実験を続けていただいた多くの大学院生、卒研生に深く感謝いたします。特に、HSA Dimerに関しては、大学院生の陳 迪さん、木下 遼君をはじめ多くの学生の皆様に昼夜を問わず行っていただきました。改めて心から感謝申し上げます。

また、本DDS研究のご支援・ご助言をいただきました前田 浩先生(バイオダイナミックス研究所所長)ならびにNOに関する研究に関して、ご指導・ご助言を賜りました赤池孝章先生(東北大学医学部教授)に心より深謝いたします。

文献

- 1) Otagiri M., Chuang V.T.G., (Eds) Albumin in Medicine: Pathological and Clinical Applications, Springer (2016)
- 2) Matsumura Y., Maeda H., *Cancer Res.*, **46**, 6387-6392 (1986)
- 3) Schnitzer J.E., Oh P., *J. Biol. Chem.*, **269**, 6072-6082 (1994)
- 4) Tiruppathi C., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 250-254 (1996)
- 5) Iancu C., et al., *Int. J. Nanomedicine*, **6**, 129-141 (2011)
- 6) Schnitzer J.E., et al., *Am. J. Physiol.*, **268**, 48-55 (1995)
- 7) Tiruppathi C., et al., *J. Biol. Chem.*, **272**, 25968-25975 (1997)

- 8) Sage H., et al., *J. Cell Biol.*, **109**, 341-356 (1989)
- 9) Jacob K., et al., *Cancer Res.*, **59**, 4453-4457 (1999)
- 10) Lane T.F., Sage E.H., *FASEB J.*, **8**, 163-173 (1994)
- 11) Pichler R.H., et al., *Am. J. Pathol.*, **148**, 1153-1167 (1996)
- 12) Desai N., et al., *Transl. Oncol.*, **2**, 59-64, (2009)
- 13) Kamphorst J.J., et al., *Cancer Res.*, **75**, 544-553, (2015)
- 14) Seno T., et al., *Int. J. Oncol.*, **34**, 707-715, (2009)
- 15) Ishima Y., et al., *J. Control. Release*, **217**, 1-9 (2015)
- 16) Ishima Y., et al., *Bioconjug. Chem.*, **23**, 264-271 (2012)
- 17) Ishima Y., et al., *Biomaterials*, **140**, 162-169 (2017)
- 18) Larsen M.T., et al., *Mol. Cell Ther.*, **27**, 3 (2016)
- 19) Sleep D., *Expert. Opin. Drug Deliv.*, **12**, 793-812 (2015)
- 20) Chatterjee M., et al., *Cancer Res.*, **77**, 5925-5937 (2017)