EPR 効果と分子サイズ

京都大学 ウィルス・再生医科学研究所 生体材料学分野

OPINION

田畑泰彦*

「EPR 効果」は、がん組織の解剖学的特徴に基づくお薬のターゲティング概念である。この概念に基づいて、これまで多くのがん細胞への DDS ターゲティング研究が進められている。しかしながら、すべての動物実験でその効果が得られ、動物実験結果と臨床結果との間により相関性が得られているとは、必ずしも言い難い。これは、どのような理由であろうか？この分野に少し長く身を置いてきた一研究者として考えを述べさせていただきたい。

抗がん剤治療では、お薬ががん組織に届き、がん細胞に直接、作用することが必須である。しかし、治療効果が得られないがんは、その組織に血管網が発達しておらず、血液中の抗がん剤ががん組織へ到達しにくいことが認識されている。がん組織の血管は、正常組織の血管より高分子量のお薬が漏れやすい。かつ、リンパ管がないので組織に届いたお薬が、そこへ留まる。この概念を鵜呑みして、研究が進められているのではないのでしょうか。がんは個性に富んだ変化の速い細胞である。1つの概念ですべてがうまくいくとは思えない。例えば、血管の乏しいがん組織へ抗がん剤を届ける1つの方法論として、血管作動薬を併用しがん組織への血流を高めることで、がん組織での薬の濃度を高める工夫が行われている。このように、お薬ターゲティングは病態生理学的な特徴を併用することが必要となる。

また、EPR 効果が見られるお薬の分子量についても深い考慮が必要である。お薬の血管壁孔の透過は、その分子量ではなく、血液中での分子サイズに依存している。例えば、血清アルブミン(分子量 67,000)の分子サイズは、長軸 14nm × 短軸 4nm の扁長回転楕円体であり、変性しない限りそのサイズは不変である。一方、同じ分子量をもつデキストランはどうだろうか。デキストランは糸まり状高分子であり、水溶液中では広がった構造をもち、その分子サイズがアルブミンよりも大きなことをご存知であろうか。この糸まりのサイズは、溶媒の性質によって変化する。デキストランにお薬を結合させれば、その分子サイズ変化も異なる。実験では、デキストランの分子サイズは、緩衝水溶液中で動的光散乱法により調べられていることがほとんどである。緩衝水溶液の性質により測定分子サイズは異なり、いずれの測定値も血液中での真の分子サイズは反映していない。

血液中に入ったお薬は、いろいろな物質と相互作用してその分子サイズが変えられることもしばしば起こる。例えば、ナノサイズの高分子ミセルを蛍光標識して血液内投与したところ、血液中で蛍光の輝点として観察されることが報告されている。高分子ミセルサイズから考えて輝点状に見えることは考えにくく、血液中で高分子ミセルが凝集し、そのサイズが大きくなっていると考えられる。加えて、お薬の DDS キャリア分子の硬さ柔らかさも考えるべきである。EPR 効果を示すリポソームと同じサイズをもつ高分子ナノ粒子は EPR 効果を示すであろうか。答えは否である。これは、リポソームは変形する素材のナノ粒子であるが、大きさの決まった高分子ナノ粒子は血管壁孔を通過できない。このように、試験管内で得られた実験結果が、血液中でも再現されると考え、投与されたお薬の体内運命を想像するのは危険である。お薬の血液内での分子サイズをしっかりと捉えることができ初めて、EPR 効果の議論をすることができるのではないであろうか。

お薬とは、抗がん剤のような治療薬のみでなく、ある作用をもつ物質のことである。例えば、イメージングや予防などに用いられる物質も水溶液中あるいは体内で不安定かつ作用部位の特異性もないことがほとんどである。それらの物質の作用を最大限に高めるための体内運命を左右する1つの「EPR効果」について、血液中での「分子サイズ」という基礎に立ち戻って考える時期に来ているのではないだろうか。当たり前のことではあるが、体内にはいろいろな成分が存在している。また、病態の進行によっても、体内成分との相互作用も変わっていくであろう。がん血管構造やその周辺環境も病気の進行によって変化していく。病態生理学的な観点も踏まえたEPR効果の議論も必要となるかもしれない。

**Yasuhiko Tabata : EPR Effect and Molecular Size*

Laboratory of Biomaterials, Institute for Frontier Life and Medical Sciences, Kyoto University