EPR 効果への誤解と批判

東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 医用エンジニアリング研究部*

横山昌幸*

Misunderstanding and criticism of EPR effect

I describe misunderstandings of the EPR effect in the former part of this review and criticism against the EPR effect in the latter part. The EPR effect was first presented in an article published in 1986, and has become a common concept not only in the Japan Society of DDS but also in other related societies in medical, engineering, and pharmaceutical fields. At present in these societies' meetings, the EPR effect may be cited without any explanation. In this situation, I think many misunderstandings may happen concerning the EPR effect. Additionally, discussion may be arisen what area the EPR effect covers. In the former part, I summarize historical backgrounds and a definition of the EPR effect, and then explain several points that may be misunderstood concerning the EPR effect. In the latter part, I cite one review paper that described criticism against the EPR effect, and express my opinion on this criticism. Although my opinion is opposite to this criticism in most points, I appreciate discussion raised by this criticism because criticism is essential in developments of science.

EPR効果についての誤解と批判について解説する。1986年に論文発表されてから30年以上が経過し、現在ではEPR効果は日本DDS学会はいうに及ばず、医薬工の関連する学会でも説明なしに引用されるほど広く知られた概念となっている。そんな状況であるからこそ、EPR効果について基本的な誤解が起こり得ると、筆者は考えている。また、誤解はなくとも、どこまでの現象をEPR効果として定義するかについては、議論があるところである。本稿の前半部分では、EPR効果の歴史と定義について記述し、誤解されやすい点について解説を加えた。本稿の後半部分では、EPR効果に対する批判論文を引用し、その内容の要点をまとめて、筆者の意見を加える。筆者の意見の大半は、この批判に反対するものであるが、このような批判を通じて議論を起こすことは科学の発展に不可欠なことと考えている。

Masayuki Yokoyama*

Keywords: EPR effect, misunderstanding, criticism, tumor targeting, nano-medicine

1. はじめに

本稿では、EPR効果に関して誤解されやすいこと、批判されていることについて解説する。日本DDS学会機関誌「Drug Delivery System」の総説としては奇妙なものであるが、筆者がこのような内容をまとめた理由は、EPR効果に関しての日本DDS学会の環境変化である。筆者が日本DDS学会に出席し始めた1987年の大会(当時はDDS研究会)で

は、筆者自身EPR効果を知らなかった。その後、EPR効果を知って自分の発表に引用する際にも、その後10年くらいの期間は日本DDS学会においてさえ、簡単な説明を加えていた。この期間、筆者自身、発表の内容がEPR効果であるといったよいのかという点は相当慎重に考慮したし、EPR効果ががんターゲティングに有用であるのかという点についても、学術大会で質疑応答されたように記憶する。それに対して、EPR効果が有名になり、広く認知された現在では、日本DDS学会の研究発表でEPR効果が言及されても、EPR効果の内容を説明するこ

* Division of Medical Engineering, Research Center for Medical Sciences, The Jikei University School of Medicine

とはないと思う。また、EPR効果の研究結果への適用の可否や、EPR効果のがんターゲティングへの有用性についてはあまり議論されなくなったように感じる。もちろん、日本DDS学会会員の多くのターゲティングのエキスパートにとっては、このような点の議論は省いても問題はないのであるが、日本DDS学会に初めて参加した方には、語られない・議論されない重要事項を認識できないと大きな誤解を生ずる危険がある。医薬工に代表される多領域の学術分野融合が大きな特徴の1つとなっている日本DDS学会にとっては、このような危険は避けることが求められる。

一方で、EPR効果に対する批判意見がある。「EPR効果が提唱されてから長い時間が経過したのに、がんターゲティングが臨床で大きな成果をあげないのはおかしいではないか。」という批判である。科学、医学において検証、議論、批判は欠かしてはいけないう過程であるが、その批判が誤解に基づくものであると、意義のある科学・医学の進歩を阻むものと換わってしまう。そのようなことがないように願って、批判に対する筆者の意見を表明させていただく。

本稿の主内容の誤解(第3項)と批判(第4項)に入る前に、筆者の説明と意見を明確にするためにEPR効果について次の第2項でまとめを行う。

2. EPR効果とは

この第2項では、まず本稿での記述に関係深い事項について重点を置いてEPR効果を説明する。

2-1. EPR効果の歴史

EPR効果(Enhanced Permeability and Retention effect)の最初の報告は、1986年のCancer Research誌に掲載された論文¹⁾である。著者は本EPR効果特集の総説の執筆者でもある松村保広博士と前田浩博士である。この論文が、がん組織へのターゲティング方法論を示す起源の論文であることから、当然のこととして引用が多く、2016年度のトムソン・ロイター引用栄誉賞受賞に結実した。興味深いことに、生理学・医学分野ではなく、化学の分野での受賞であった。高分子化学や有機化学を基

にし、EPR効果を活用したターゲティング研究が盛んに行われていることの証拠であり、化学出身の筆者としては喜ばしい。

ここで注意が必要なのは、がん組織の高分子物質の血管透過性亢進現象は、EPR効果によって初めて報告されたのではなく、1960年頃から論文^{2~5)}で報告されてきたことである。ただし、1986年にEPR効果の最初の論文が出現する前には、固型がんも正常臓器と並んで血管透過性を評価する1つの対象に過ぎず、固型がんが筋肉や皮膚などの正常臓器よりも透過性が高くても、格別なコメントなしに報告されている論文がほとんどである。たとえコメントされていても、一文で触れるのみで^{5,6)}、基礎の組織学研究の範囲内に留まっていた。EPR効果発表以前は、固型がんの血管透過性が大きいことの、がんターゲティングにおける重要性に気がつかれていなかったといえる。よって、EPR効果の新規性は、①Retention、つまり高分子ががん組織に長く保持される現象と組み合わせること、②がんターゲティング方法論として明確に位置づけたことの2点である。①のEnhanced RetentionがEnhanced Permeabilityと組み合わせられて、初めて②のがんターゲティングとして機能するので、この組み合わせは重要であり、EPR効果以前の組織学研究からは不連続な飛躍を遂げたといえるのである。

また、1986年以前にも、1984年に前田らは、抗がんペプチドと合成高分子との複合体であるSMANCSを油性造影剤Lipiodolに溶かした製剤が、固型がんにも長時間保持されることを報告⁷⁾している。従来から知られていた高分子の透過性亢進と組み合わせれば、この報告の時点でEPR効果が成立しているといえないこともないが、PermeabilityとRetentionの両者を明確に記述していることから、1986年の論文をEPR効果の起源とするのが通例である。

2-2. EPR効果の定義

EPR効果は、「固型がん組織では高分子に対する血管透過性が亢進し、さらにリンパ毛細管による排泄機能が欠如しているために、高分子が長く保持される」現象である。前述の1986年の論文では、ア

ルブミンなどの血清タンパクを用いて EPR 効果を実証しているので、この定義では「高分子」となっているが、その後の研究展開により、リポソームや高分子ミセルなどの血清タンパクよりも大きなサイズのキャリアシステムも EPR 効果を示すことがわかっていく。本稿では、EPR 効果を示す主体として、高分子とナノサイズのキャリアを含むナノメディシンを用いることとする。EPR 効果を概念図で示したのが図1である。EPR 効果の概念図としては標準的なものであると思うが、このような概念図で通常は省略されている事柄があるので、それを記述する。

- ・1つの血管部位で図1に示すように片側に正常組織(つまりは正常の血管)があり、もう片側ががん組織(つまりがん組織血管)になっていることはない。あくまでも簡明な図で概念を説明するための省略である。このことに敢えて言及したのは、概念図や文章の説明では、書き手と読み手の間に暗黙の了解が存在することを示したかったためである。この暗黙の了解が成立しない間では、誤解が起ることが発生しやすいのである。
- ・図1では正常組織の血管内皮細胞の間隙が完全に閉じているために、高分子が侵入しないことを示している。しかし、正常組織にも血管構築に差があり、ここでは以下の4種類に分類する。
(a)脳組織のように血管内皮細胞の間が完全に閉じている場合

図1 EPR 効果の概念

- (b)ほぼ完全に閉じている心臓や筋肉組織など
- (c)ある程度の大きさの高分子を透過させる腎臓、骨髄組織など
- (d)かなり自由に高分子を透過させる肝臓と脾臓に、正常組織(正常臓器)は分類される。

EPR 効果でがん組織と対比させる場合の正常組織とは前記の分類の(a)と(b)のことを意味することが多い。この(a)(b)に加えて、(c)を正常組織に含む場合もある。((a)の脳組織では、他の正常組織に見られるような明確なリンパ排泄機構はない⁸⁾。)(d)の肝臓と脾臓には、がん組織より大きな集積濃度が観察されることも少なくないので、「がん組織との送達選択性を比べる場合の正常臓器」に含まないことが多い。ただし、後の第3-2項で触れるように、肝臓・脾臓への集積をなるべく抑制することがEPR 効果を効率的に活用するためには重要である。

- ・低分子抗がん剤が、内皮細胞の間に間隙がない正常組織に侵入できるのは、血管細胞の細胞膜を透過できるからである。低分子抗がん剤(一般の低分子薬物としても同じ)の多くは、細胞内で薬理活性を発揮するので、細胞膜透過性が必要条件となっているのである。対して高分子抗がん剤(一般の高分子としても同じ)は、血管内皮細胞の間隙を通る以外に、血管を透過することができないために、図1に示したように固型がん組織にのみに、高分子が侵入することとなる。高分子が正常の血管を透過する経路には、血管内皮細胞の間隙以外にも、①レセプターによる取込、②エンドサイトーシス現象に基づいた血管透過(トランスサイトーシス：血管側と組織側の2回の細胞膜透過を経て血管透過する)の機構があり得る。しかし、①はトランスフェリンやインスリン、アルツハイマー病に関連したアミロイド β などの特定のタンパク質に限られていて、②の機構はその血管透過速度が小さい⁹⁾ために、これら2つの機構による高分子の血管透過はEPR 効果では考慮しない。
- ・図1では、細動脈、毛細血管、細静脈を含む微小血管という語句を用いている。毛細血管後の細静脈での血管透過の寄与が大きい¹⁰⁾ために、毛細血管に限定できないためである。

これら以外にも、通常の説明では省略されるEPR効果の事柄があるが次の第3項で言及する。

3. EPR効果に対する誤解

3-1. がん細胞ターゲティング

VS がん組織ターゲティング

EPR効果はがん組織へのターゲティング、つまりがん組織の間質への選択的デリバリーであり、がん細胞へのターゲティングではない。大多数のターゲティングがん治療システムにおいては、がん細胞に殺細胞効果を及ぼす方式なので、がん組織(がん細胞、腫瘍血管、間質、その他の細胞を含む)へのターゲティングは、がん細胞ターゲティングの第一段階に過ぎないのである。ここで、EPR効果によってがん細胞ターゲティングを達成して高い抗がん活性を発揮するための問題点とその解決策・対処法の例を表1にまとめる。

表1の問題点1に記したように、EPR効果によってがん組織の間質に到達させた後に、効率よくがん細胞まで抗がん剤を到達させることが、EPR効果を基にしたナノメディシン(高分子およびナノサイズのキャリアシステム)のがんターゲティングには重要である。この重要性にはさらに2つの要素が関係する。その第1は、(1)間質の体積が大きい、つまり腫瘍血管からがん細胞までの距離が長いことである。一般に、がん組織は正常組織に比べて間質の割合が大きい¹¹⁾、膀胱がんなど非常に間質が大きく、血管からがん細胞までの距離が大きながんは、難治がんである。単にがん細胞までの距離が大きいにどまらずに、間質中にある細胞外マトリクス繊維が、網目で捕捉するようにナノメディシンの移動をブロックすることもある。第2の要素は、(2)ナノメディシンの低拡散性である。血管からがん細胞に移動する機構は、がん組織内の流れ(flow)と拡散(diffusion)の2つがある。拡散はどんな場合でも存在する移動機構であるが、サイズが大きくなるとその拡散性は低下する。(アインシュタイン・ストークスの式 $[D=(kT/3\pi\eta_0) \times (1/d)]$ により拡散係数Dは粒子の半径dに反比例する。)ナノメディシンのサイズが大きいことによって正常組織に透過しないことが、EPR効果のがん組織選択性という優位性を生み出したのであるが、がん間質においてはサイズが大きいために拡散によるがん細胞到達には不利になるのである。この不利にどのように対処するか?多くのがんターゲティングシステムでは、間質中で「適度な速度」で低分子の抗がん剤をキャリアから放出することで対処している。低分子になれば拡散性は上昇し、がん細胞まで速くたどり着かせることができるという戦略である。この「適度な速度」とは、血液中での薬物放出は程よく抑制し、がん間質で保持される期間で多くの薬物を放出するという意味である。血液中と間質中での放出速度が同じであるとすれば、どれ位長くがん組織に留まり得るかの保持(retention)の側面が重要になるのである。これに加えて、がん間質で選択的あるいは、速度が大きくなる薬物放出機構を加えることは有効な手段と成り得る。しかし、がん間質中にのみ存在する酵素(例えばMMP)を用いた場合には、ヒト臨床での適用性の問題が生じ得る。ある種のマウスの固型がんでは特定の酵素による薬物放出がよく機能して高い抗がん活性をあげても、臨床ヒトのがんでその酵素が

表1 EPR効果を利用して高い抗がん活性を得るための問題点とその対処法

問題点	問題点の理由	解決策・対処法の例
1 がん組織間質でのがん細胞までの移動が低効率	(1) 腫瘍血管からがん細胞までの距離が長い	→ 間質中の特異的結合を利用して、通常のEPR効果よりも長時間間質に保持する
	(2) 拡散での移動はナノメディシンでは遅い	→ 間質中で低分子抗がん剤を放出する
2 血中半減期が短いためにがん組織蓄積量が少ない	(1) 肺毛細血管に塞栓する	→ 5μm以下のサイズにする
	(2) 腎臓から急速に排出	→ 分子量4万(相当サイズ)以上とする
	(3) 肝臓で大量に捕捉される	→ 200nm以下のサイズとして、表面に正荷電や強い負荷電、疎水性を避ける

十分な量で存在しているという情報に乏しいからである。よって、臨床段階や臨床に近いシステムでは、ヒドラゾン結合¹²⁻¹⁴⁾などの酸性環境下で薬物放出が促進される方法で、薬物をキャリアに結合させる方法が使われることが多い。臨床のヒトがんで、正常組織に比べてどのくらい pH が低下しているかの正確なデータはない¹⁵⁾。しかし、がん組織は pH が低いという定性的な原則については広く認知されている。すなわち、がん組織ではさまざまな原因によって酸素濃度が低下し、低酸素濃度になればエネルギー生産を解糖系に依存する結果、乳酸ピルビン酸などの産生が多くなって、がん組織の pH が低下する Warburg effect が起こるのである(酸素濃度低下の原因については本特集の前田浩先生の総説を参照されたい。)。したがって、低 pH で薬物放出を加速するシステムは、臨床のヒトがんで大きな pH 低下があれば、抗がん活性発揮に有利な方法となる。一方、あまり pH が低下していない場合でも、不利な要素とはならない。

また、EPR 効果によるがん組織保持をもう一步進める研究も行われている。古くは、トランスフェリンの働きにより、そのレセプターを有するがん細胞に結合させて、がん組織に長く保持させる方法¹⁶⁾や、最近ではがん間質中に形成されたフィブリン繊維に対する抗体による方法である。長期間保持することにより、血管からがん細胞までの長距離の問題を解決する戦略である。がん間質ターゲティング(Cancer Stroma Targeting、略して CAST)と命名された後者の方法は、本特集の松村保広先生の総説に書かれているので参照されたい。

3-2. EPR 効果でターゲティング効率は増大するか？

EPR 効果がもたらされれば、がん組織、そしてがん細胞への抗がん剤到達量が増大して、がんターゲティングが達成され、抗がん活性は上がると考えるのは自然なことである。しかし、第3-1項でも述べたように EPR 効果が示されても抗がん活性が得られない場合がある。本項では、表1の問題点1の理由(2)にあげた、EPR 効果が示された場合でもがん組織へのターゲティング効率が、低分子の抗がん剤に比べて上がらない場合を考える。

この問題では、実は EPR 効果をどの範囲までに捉えるかが鍵になる。最初に書いた EPR 効果の定義は「固型がん組織では高分子に対する血管透過性が亢進し、さらにリンパ毛細管による排泄機能が欠如しているために、高分子が長く保持される」であった。この明確な定義においても、EPR 効果の発揮についての解釈に違いが存在する。そのことを実感させたのは、2017年12月に開催された日本薬学会関東支部学術講演会「ナノ DDS を支える EPR 効果とサイエンス」での前田浩先生と菊池寛先生のディスカッションであった。さまざまな観点から、EPR 効果の解釈にずれが生じ得るが、本稿では、EPR 効果に対する次の3つの解釈の例を示す。

(i) 上の定義での「亢進」を、第2-2項での分類の(a)脳組織と(b)の心臓や筋肉組織などの血管内皮細胞の間が閉じている正常組織に比べてと解釈する場合で、この場合は、少しでも高分子ががん組織に透過すれば、EPR 効果が示されたとの解釈となる。

(ii) 上の定義での「亢進」を、(c)ある程度の大きさの高分子を透過させる腎臓、骨髄組織などに比べて固型がんでの透過が大きく、(d)かなり自由に高分子を透過させる肝臓と脾臓には「あまり集積しない状況」をもって、EPR 効果が得られたとする解釈である。肝臓では血管には直径の大きな透過経路が開いていて、固型がんよりも単位組織重量当たり多くの抗がん剤キャリアシステムが集積することもまれではない。しかし、肝臓の実質細胞がエンドサイトーシスを活発に行う正荷電に富んだ粒子を投与した場合には、血液中投与15分後にその投与量の90%以上が肝臓に集積するというような状況となる。この後者の状況に比べれば、肝臓での集積がずっと小さな場合を「あまり集積しない状況」と表現する。抗がん剤キャリアシステムの分子量・サイズ、および物理化学的性質(荷電や親水・疎水性など)を最適化することによってこの状況を獲得することで、ここで解釈される EPR 効果は達成される。

(iii) 上記(ii)の要件に加えて、がんターゲティングによって低分子の抗がん剤よりも高い *in vivo* 抗

がん活性を示したときに EPR 効果の達成と捉える。これが一番広い範囲の解釈といえる。

筆者は、(i) の定義と解釈が、研究者間の認識の相違や誤解を生み出すことがないのでよいと考える。この定義の場合には、EPR 効果が認められても、正常臓器・組織に対して選択性のある集積(つまりターゲティング)が達成されない場合、低分子薬物に比べて高い *in vivo* 抗がん活性が発揮されない場合が起こりうる。これらの場合は、ナノメディシンの血中濃度が高くない、つまり血中半減期が短いときによく観察される。ナノメディシンの血液からがん組織への移行は遅い過程であるので(移行の速度定数が小さい)、大きながん組織内集積量を得るには高い血中濃度が長く継続されることが必要なのである。その必要条件が満たされない場合には、がん組織に集積する量が少なく、低分子の抗がん剤よりも低い抗がん活性に終わることが起こり得る。

ナノメディシンの血中半減期を短くする原因は3つある(表1の2)。その第1の原因は、キャリアシステムが大きすぎて、静脈注射後に最初に通る肺の毛細血管に塞栓してしまうことである。よって、キャリアシステムの直径を5 μm 未満にすることが求められる。第2の原因は、腎臓から排出することである。高分子の腎臓の排出限界は分子量4万程度とされているので、それより大きな分子量、またはこの分子量に相当するサイズ以上のキャリアシステムを用いることで腎臓からの排出は抑制できる。第3の原因は、肝臓、脾臓からなる細網内皮系の捕捉によって、血液から排泄されることである。その中でも脾臓と比べると肝臓は圧倒的に大きい(重量が大きい)ので、肝臓での捕捉をいかに抑制するかが、がんターゲティングの成否を決める鍵となる。肝臓での捕捉に大きな役割を果たすスカベンジャーレセプターは、正荷電や強い負荷電、また疎水性の表面を有する高分子、キャリアを結合して取り込むので、非荷電あるいは弱い負荷電で、親水的な表面のナノメディシンを作製してこの問題を解決する。また、同じ表面でもサイズが小さい方が肝臓取込は小さくなるので、リポソームなど同一組成でサイズが選べる場合には、会合の安定性が損なわれない限り小さなキャリアが用いられる。(このため、直径100 nm

前後のリポソームが盛んに用いられる。)

3-3. EPR 効果の時間的側面

ナノメディシンによる EPR 効果を用いた薬物デリバリーは、低分子薬物のデリバリーに比べて、時間軸が長い方に大きくシフトしていることは見過ごされがちである。1986年の EPR 効果最初の論文¹⁾でも、エバンスブルーで染色したアルブミンが移植固型がん中での最大濃度に達するには、静脈投与から48時間後である。これに対し、低分子抗がん剤のがん組織での最大濃度は静脈投与後数分～数十分というのが典型的な値となる。これは、低分子薬物が血管の細胞膜を透過する速度に比べて、ナノメディシンが血管内皮間隙を透過する速度が小さいからである。(正確には単位濃度あたりの移行速度を表す移行定数が小さい。)タンパク以外の合成高分子や、リポソーム、高分子ミセルなどにおいても、がん組織の集積がピークとなるのは24時間後～48時間後^{17,18)}の場合が多い。よって、ナノメディシンもこの長い時間軸に合わせた薬効発揮に調節する必要がある。例えば、低分子抗がん剤を半減期数十分～数時間で放出するキャリアシステムでは、薬物の大半をがん組織に到達する前に放出してしまうこととなり、EPR 効果を基盤としたがんターゲティングには適していない。また、EPR 効果の時間軸には、動物・がん種における差も影響する。EPR 効果の動物種差については、本特集での大河原賢一先生らの総説を参照されたい。

4. EPR 効果に対する批判

EPR 効果は、DDS、がん化学療法、化学、薬学の領域の論文で数多く引用され、がんターゲティング化学療法の最も大きな支柱となっている。一方、EPR 効果に関する疑義、批判も少なからず存在する。科学と医学の発展には、疑義と批判は重要で不可欠な過程である。よって、たとえ筆者の意見がその批判に対立していても、ここに紹介する批判がなされたことは大いに評価する。

EPR 効果に対する疑義・批判は、原著論文で行われることもあるが、ここで取り上げるのは総説¹⁹⁾

での批判である。(そのほかに、DDS分野を代表する雑誌である Journal of Controlled Release の編集長である Kinam Park 教授からの cover story²⁰⁾もある。)この総説¹⁹⁾では、EPR 効果に対する批判がすべて網羅されているといえるくらい、よくまとめられていると思う。本稿はすべての内容について紹介するにはスペースが足りないので、主要な次の3点にのみ絞って説明と筆者の意見を加える。

- ①長い年月と多大な費用をかけたのにヒト臨床で成功していない。
- ②固型がんには EPR 効果に対抗してがんデリバリーを阻害する要因がいくつもあって、EPR 効果は有用ではない。
- ③EPR 効果発表以前に同様の報告がなされていて、EPR 効果の新規性は大きくない。

4-1.「長い年月と多大な費用をかけたのにヒト臨床で成功していない」

抗がん剤として認可を受けた PEG-リポソーム製剤 Doxil とアルブミン微粒子製剤 Abraxane の状況を説明している。この説明は、Doxil は心毒性軽減のメリットはあるが、乳がんなどの固型がんには低分子製剤の Doxorubicin と抗がん活性が変わらないこと、Abraxane は低分子製剤の Taxol に含まれる有害な可溶化剤 Cremophor 不使用によって薬物の投与量を増やせたことで、より高い抗がん活性を示している(つまり EPR 効果に基づくターゲティングではない)ことなど、正確な記述である。この EPR 効果を基盤とした認可例が実質1つしかない状況をもって、EPR 効果研究開発にとてつもなく長い年月と、Billions of dollars が浪費されたとしている。この点で、筆者とは意見が異なる。まず、EPR 効果を利用しているのはリポソーム、合成高分子、高分子ミセルキャリアシステムのみならず、Herceptin や Avastin などの抗体抗がん剤、Adcetris や T-DM1 の抗体-抗がん剤複合体はすべて高分子であり、がん組織へのアクセスでは EPR 効果を前提としている。つまり、EPR 効果に基づく認可例は Doxil に限らずに、20種類以上にもなる抗体関連がん治療薬²¹⁾を含むべきであると筆者は考える。当初、がん細胞に対する特異的結合

のみが重要視された抗体医薬であるが、EPR 効果の確立後には、血液中濃度などががん組織へのデリバリーが考慮されるようになったからである。例えば、Adcetris では血中濃度を考慮して抗体1個あたりに結合する抗がん剤の数を決めている²²⁾。また、Billions of dollars とされた研究開発費には企業での開発費も含み、countless research hours と表現された年月は、がんの specificity を追求した70年の抗がん剤開発期間の半分以上であり、「多大な浪費」という著者の意見に筆者は反対する。

4-2.「固型がんには EPR 効果に対抗してがんデリバリーを阻害する要因が

いくつもあるので EPR 効果は有用ではない」

EPR 効果によるがんターゲティングを阻害する要因として、がん組織での血流の不均一性、がん中心部での高い組織圧²³⁾、がん組織中でのがん細胞への移動¹⁰⁾(定常流と拡散による)の困難さをあげている。これらの阻害要因があるので、ヒト臨床がんでは、EPR 効果は有用ではないというのである。また、EPR 効果をベースとした化学療法よりも、腫瘍血管の normalization と従来の(低分子抗がん剤の)化学療法との組み合わせ法がよいと述べている。筆者はこの意見に対して反論する。

その第1は、これらのがん組織およびがん細胞への到達を阻害する要因は、がんの生理学ではよく知られており^{11,24)}、EPR 効果を利用してがん化学療法を行おうとする研究者・医学者の多くは、新たに指摘されるまでもなく良く認識していることである。例えば、がん中心部分の高い間質圧のために、大きながんの中央部にはナノメディシンが送達できないことは、エバンスブルー-アルブミンと S-180 tumor という EPR 効果最初の論文と同じ組み合わせを用いて1998年の論文²⁵⁾に示されている。ここで表2に、がん組織・がん細胞へのターゲティングを促進する原理と、それを阻害する要因に分類して整理する。がん細胞の特異的結合、つまり19世紀末から提唱されてきた魔法の弾丸と、EPR 効果が促進原理である。これに対しては、血流の不均一性(流量と圧力が低い・ない領域があること)、がん中心部での高い組織圧、血管からがん細胞までの

表2 がん組織・がん細胞ターゲティングの促進原理と阻害要因

促進原理	阻害要因
・魔法の弾丸 ・EPR効果	<ul style="list-style-type: none"> ・血流の不均一性 → 血流量と血圧が低い・ないために薬物送達が悪化する ・がん組織内の高い組織圧 → がん中心部が高く、定常流による送達を阻害する ・大きながん間質 → 血管を透過してからがん細胞に到達するまでの距離が長い ・がん間質での密度の高い細胞外マトリクス → 高分子、ナノサイズキャリアの移動を抑制する

長い距離(がん間質が大きい)、がん間質での密度の高い細胞外マトリクスが、阻害要因となる。また、マウスのがんについてもEPR効果を強く示すがん種(S-180、C26など)から、弱くしか示さないがん種²⁶⁾まで存在する。ヒト臨床がんでは、さらにEPR効果の程度には大きな差があると考えられる。うえに、マウスのがんに比べて成長速度は遅いので、EPR効果の程度もマウスよりは低めであると考えられる。EPR効果以外の促進および阻害要因の程度は、がんの種類、部位、ステージによって変化すると考えられる。以上に述べた要素の総合バランスで、がんターゲティングが最も効率よいがんを対象として選択し、それに対して適切なキャリアシステムを作製することがヒト臨床でのナノメディシン抗がん剤開発で実践すべき事柄であり、これは現在までに十分に実践されたとはいえず、現在からでも十分に研究開発の余地があるというのが筆者の第2の反論である。(もちろん、腫瘍血管のnormalizationの概念は重要であり、これを研究開発する価値は高いと考えている。)

さらに、がん物理的刺激(超音波照射²⁷⁾など)やNO放出薬物^{28,29)}を組み合わせ、EPR効果を促進、阻害要因を抑制する方法も有望である。EPR効果は、すべての固型がんに応用できる²⁶⁾原理ではあるが、前述したようにすべてのがんに有効な治療法に結実するとはいえない。マウス固型がんモデルは、各々がEPR効果を示す程度、およびナノメディシンによるがんターゲティングへの適合性に差があるものの、1つのモデルではこれらの程度と適合性は

均一である。それに対して、ヒト臨床では、同一部位、同一種類、同一なステージのがんにおいても、これらの程度と適合性は不均一である。この不均一性を抑制し、がん治療が有利な方向に導く前記の組み合わせ法は、ナノメディシンによるがん治療を成功に導く重要な鍵であると思う。

4-3. 「EPR効果発表以前に同様の報告がなされていて、EPR効果の新規性は大きくない」

第2-1項で述べたように、がん組織血管透過性の亢進は、EPR効果の一部でしかない。Bae博士の総説の説明に書かれていない保持を組み合わせたと、がん組織ターゲティングの方法として明確に定義したことにより新規性があるのである。ある時点で、がん組織に高い集積量を得ても、低分子のように拡散が速ければ、高い集積を長時間にわたって保持することができず、薬理作用を効果的に及ぼすことはできない。ナノメディシンの拡散性が低く、一度がん組織に入ると排出しにくく、組織内に保持される時間が長いことは、EPR効果の欠かせない側面ではあるが、見過ごされやすい。

謝辞

このEPR効果特集の総説執筆者である、前田 浩先生、松村保広先生、菊池 寛先生には、引用箇所の指摘とご助言を頂いた。ここに御礼申し上げる。また、白石貢一博士には原稿を精読してわかりにくい点などの指摘をいただいた。感謝申し上げます。

文献

- 1) Matsumura Y. and Maeda H., *Cancer Res.*, **46**, 6387-6392 (1986)
- 2) Dewey W.C., *Am. J. Physiol.*, **197**, 423-431 (1959)
- 3) Song C.W., *et al.*, *Radiology*, **94**, 445-447 (1970)
- 4) Song C.W., *et al.*, *Cancer Res.*, **31**, 587-589 (1971)
- 5) Peterson H.I., *et al.*, *Bibl. Anat.*, **12**, 511-518 (1973)
- 6) O'Connor S.W., *et al.*, *Cancer Res.*, **44**, 3719-3723 (1984)
- 7) Iwai K., Maeda H., *et al.*, *Cancer Res.*, **44**, 2115-2121 (1984)
- 8) Tarasoff-Conway J.M., *et al.*, *Nature Rev. Neurol.*, **11**, 457-470 (2015)
- 9) Michel C.C., *Cardiovascular Research*, **32**, 644-653 (1996)
- 10) Jain R.K., *Cancer and Metastasis Review*, **6**, 559-593(1987)
- 11) Jain R.K., *Cancer Res.*, **47**, 3039-3051 (1987)
- 12) Nakamura H., *et al.*, *J. Contr. Rel.*, **174**, 81-87(2014)
- 13) 前田浩ら, 癌と化学療法, **43**, 549-557 (2016)
- 14) Kinoh H., *et al.*, *ACS Nano*, **10**, 5643-5655 (2016)
- 15) Gallagher F.A., *et al.*, *Nature*, **453**, 940-943 (2008)
- 16) Maruyama K., *et al.*, *J. Contr. Rel.*, **98**, 195-207(2004)
- 17) Yokoyama M., *et al.*, *J. drug Targeting*, **7**, 171-186 (1999)
- 18) Gabizon A., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 6949-6953 (1988)
- 19) Nichols J.W. and Bae Y.H., *J. Cont. Rel.*, **90**, 451-464 (2014)
- 20) Park K., *J. Cont. Rel.*, **172**, 391 (2013)
- 21) 国立医薬品食品衛生 研究所 生物薬品部, これまでに日米欧で認可された抗体医薬品, 平成29年5月9日, <http://www.nihs.go.jp/dbcb/mabs.html#m02>(最終閲覧日: 2018年1月5日)
- 22) Hamblett K. J., *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, **10**, 7063-7070 (2004)
- 23) Less J.R., *et al.*, *Cancer Res.*, **52**, 6371-6374 (1992)
- 24) Jain R.K., *J. Natl. Cancer Inst.*, **81**, 570-576 (1989)
- 25) Wu J., *et al.*, *Cancer Res.*, **58**, 159-165 (1998)
- 26) Kimoto A., *et al.*, *Cancer Res.*, **52**, 1013-1017 (1992)
- 27) Suzuki R., *et al.*, *Cancer Sci.*, **107**, 217-223 (2016)