機能性細胞の創製と cell delivery system

— 第4回日本 DDS 学会永井賞受賞によせて —

このたび私は第4回日本 DDS 学会永井賞受賞の栄を賜りました。ここに日本 DDS 学会および永井記念薬学交流財団に深く感謝申し上げます。

私は、1993年に大阪大学に赴任して以来、DDSをキーワードに研究を進めてまいりました。DDS研究者としてまだまだ未熟ですが、永井賞を受賞しえたことは、誠に光栄です。大変うれしく思うとともに、これからこの賞に恥じない研究をしていかなければならないとその責任を感じております。

ここでは、受賞対象となった“機能性細胞の創製と cell delivery system”について、その背景と内容を簡単に紹介させていただきます。

*Development of functional cells and cell delivery system :
Awarded with Nagai Prize in 4th Annual Meeting of the
Japan Society of Drug Delivery System*

Shinsaku Nakagawa*

DDS 研究のはじめ

私は、DDS 研究をするまで神戸学院大学薬学部の生理化学教室に席を置き、真弓忠範教授(現 神戸学院大学長)の指導のもと、銅イオンの吸収・代謝異常を示すメンケス病とよばれる遺伝病の病因解析ならびに病態特性について研究を行っていた。当時、真弓先生が米国ペンシルベニア大学ウィスター研究所へ直接出向いて習得してこられた受精卵の核移植技術を伝授していただき、この研究をスタートさせた。その内容は、発生工学の手法を用いて正常マウスとメンケス病マウスのキメラマウスを作製し、そのマウスの病態解析を行うものであった。

通常、メンケス病マウスは、生後数日以内に治療を施さなければ約2週間で死亡するが、正常マウスとのキメラにすると、治療しなくても生き残るマウスがあらわれる。この事実は、メンケス病の細胞だけからなる組織では、正常な機能を営めないが、その組織に一定の割合で正常細胞が散在すると、正常細胞により死を回避できるだけの組織機能が維持されることを示すものである。

その後、真弓先生が大阪大学に移られ、その5年後に私も大阪大学に赴任して DDS 研究をはじめることになったが、その研究テーマについては、神戸学院大学でのキメラマウスを用いた研究が一つのヒントとなった。

キメラマウスは、発生工学の手法により人為的に作り出されたマウスであり、実際の治療にこの技術を直接利用することは出来ないが、キメラマウスを用いたメンケス病の研究を通じて、正常な細胞の機能をうまく利用することが出来れば、これまでの低分子有機化合物による薬物治療よりもすぐれた治療が出来るのではないかと考えた。

* Department of Biopharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University 大阪大学大学院薬学研究科

本来生体は、機能的にも形態的にも異なるさまざまな細胞で構成されており、必要なときに、必要な場所で、必要な量の細胞が、① 種々の生理活性物質を合成・分泌することにより、② また細胞間接着を介して他の細胞の機能を制御することにより生命体を維持している。

高度に分化した細胞自身ならびにその細胞から産生される生理活性物質を薬物と見立てた場合、細胞は体内でまさしく DDS を実践している粒子であり、機能面からいえば細胞にまさる製剤素材はない。したがって、その細胞の機能を最大限に利用することが可能になれば、最適な病態治療が行えるはずであると考えた次第である。

その当時、遺伝子治療や新規ワクチン療法が注目されはじめていた。これらの治療法は、薬としての遺伝子や抗原蛋白質などを標的細胞に導入し、導入遺伝子から新たに生合成された生理活性物質を分泌・徐放することにより疾病治療を行う、または抗原蛋白質の導入により、新たな機能を得た抗原提示細胞が細胞間接着（細胞間認識）を介して、他の免疫系細胞の機能を向上させることにより疾病治療を行うとするものである。これらの治療は、遺伝子や抗原蛋白質を使用するが、細胞に新たな機能を付与することにより疾病治療に有効な機能性細胞をつくり出し、その細胞の機能を利用して治療しようとするものである。

このような背景から、私は遺伝子治療や新規ワクチン療法を含め、細胞に新たな機能を付与することにより効果的な治療を達成しようとする次世代細胞療法の確立を研究テーマとした。

この研究テーマを展開するにあたり、疾病治療に役立つ細胞を創製するための技術開発と、その細胞を薬として生体に適応する技術開発の両面からスタートさせた。

機能性細胞を創製するための技術開発

まず、細胞に疾病治療に役立つ機能を付与するための技術開発については、センダイウイルスの細胞膜融合能を利用したバイオ・ナノキャリア（膜融合リボソーム）を中心に研究を行った。この膜融合リボソームについては、当初、中西真人先生（現 産業技

術総合研究所）にいろいろと教えていただきながら研究をはじめた。

もともと、受精卵の核移植実験で、マイクロマニピュレーターにより細胞膜に包まれた核を取り出し、別の脱核した受精卵に導入するときにセンダイウイルスを使っており、効率よく細胞膜と融合して核を受精卵のなかに入れることが出来ることを経験していた。

このセンダイウイルスをベースにした膜融合リボソームは、遺伝子や機能性核酸、生理活性蛋白質、抗原蛋白質などの水溶性高分子を効率よく細胞質内へ直接導入できるすぐれたベクターである。なかでもこの膜融合リボソームを駆使すれば、これまでマイクロマニピュレーターによるマイクロインジェクション法でしか導入することの出来なかった粒子をも細胞質内へ直接導入できる。

これまでに、遺伝子導入ベクターとしての膜融合リボソームによる *in vivo* がん遺伝子治療や、ワクチンキャリアとしての膜融合リボソームを用いることで、細胞傷害性 T 細胞を効率よく誘導できるワクチン療法においてすぐれた成果をおさめてきた。さらに、この疾病治療に有効な機能性細胞を自由につくり出すためのテクノロジーとして膜融合リボソーム以外に、遺伝子発現を自由に制御できる、さらには、遺伝子導入が困難な細胞や条件においても効率よく遺伝子発現を達成できるアデノウイルスベクターを開発し、遺伝子治療や新規ワクチン療法においてその有用性を明らかにしてきた。

現在も疾病治療に有効な機能性細胞を創製するための、さらなる技術開発を精力的に行っている。

細胞性製剤と cell delivery system

一方、上記のベクターなどの技術を利用して新たな機能性細胞を創製し、その機能性細胞を薬物として生体に適用するにあたり、一般的な薬物における DDS と同様、その製剤設計や投与形態、ならびに投与後の体内動態を制御する新たな DDS 技術の開発にも取り組んできた。

遺伝子導入などにより新たな機能が付与された機能性細胞を生体に適用するとき、そのままの状態では疾病治療に有効であれば、これ以上なんら手を加え

図 1 機能性細胞の創製と cell delivery system

る必要はなく、薬物として直接生体内に投与すればよいことになる。

しかし、この場合の細胞は、自己あるいは組織適合性抗原が患者に適合している細胞に限られる。将来的に機能性細胞を自己の細胞から調製するのではなく、広く非自己の細胞をも利用できるようになれば、応用範囲は著しく拡大することになる。非自己の機能性細胞を薬物として疾病治療に適用するためには、宿主の免疫系から完全に回避して拒絶反応を防ぎ、体内で安定に機能させる方法を開発する必要がある。

私は、免疫担当細胞をはじめ生体防御因子の進入を防ぐことが出来る高分子膜で機能性細胞を包埋することにより、同種異系細胞でも生体内で DDS 機能を十二分に発揮できる製剤開発に取り組み、この製剤を“細胞性製剤”と名づけた。さらには、薬物として働く機能性細胞の体内動態を制御することによる治療の最適化も試みている。これについては、がん免疫療法において、がん細胞の排除に中心的な役割を果たす免疫担当細胞を薬物として捉え、それら細胞の体内動態を制御し、腫瘍組織へ効率よくターゲティングすることによる効果的ながん免疫療

法を達成するための DDS を確立しようとしている。これまでに、抗腫瘍エフェクター細胞として働く免疫系細胞に対して遊走活性を示すケモカインを腫瘍細胞に発現させることで、腫瘍組織内へのリンパ球浸潤が上昇し、それに基づき強い抗腫瘍効果が得られることを報告してきた。

これらの研究は、“薬”としての機能性細胞自身を必要とときに、必要な組織に、必要な量だけ送達させようとするものであり、これはまさに DDS の概念そのものであり、私はこれを細胞送達システム (cell delivery system) とよんでいる。

私はこれまで図 1 に示すように、機能性細胞の創製技術の開発を含め、その機能性細胞を用いた“細胞性製剤”や“cell delivery system”など DDS における新しい概念を提示すべく研究を行ってきた。しかしながらこの分野の研究は、はじまったばかりであり、解決しなければならない問題が数多く残されている。

今後は、この永井賞受賞に恥じないようにより一層努力し、この概念をさらに発展させる DDS 研究を通じて、日本 DDS 学会ならびに医療分野に貢献していきたいと考えている。

最後に

私が永井賞を受賞できたのは、恩師、真弓忠範大阪大学名誉教授(現 神戸学院大学長)をはじめ、多くの先生方のご指導・ご鞭撻のおかげであることはいうまでもない。本来ならば、お一人ずつお名前をあげさせていただき、御礼を述べなければならぬが、紙面の都合上略させていただくことをお許し

願いたい。

また、この研究は大阪大学大学院薬学研究科薬剤学分野で行われたものであり、多くの優秀な学生が昼夜を問わず一生懸命に研究に取り組んでくれた結果である。ご協力をいただいた共同研究者、スタッフ、学生の方々にこの紙面をお借りして厚く御礼申し上げます。ありがとうございました。

“DDS”用語解説 No. 56

腫瘍新生血管傷害療法(anti-neovascular therapy)

“腫瘍新生血管傷害療法(anti-neovascular therapy)”とは、リポソームなどの DDS 技術によって抗がん剤を腫瘍新生血管に送達し、血管構造の破壊を介してがんを攻撃する化学療法のことである。増殖性細胞を非特異的に攻撃する抗がん剤は、増殖性血管内皮細胞に対しても効果的に作用する。

腫瘍新生血管傷害療法によって酸素や栄養の供給経路である新生血管を破壊すると、がん細胞にアポトーシスが誘導され、間接的に抗腫瘍効果がもたらされる。がんの組織において比率的に数少ない内皮細胞を攻撃することにより、効率的にすぐれた抗腫瘍効果をもたらすことが明らかとなっている。また、遺伝子が正常な新生血管内皮細胞を標的とすることで、抗がん剤耐性が回避できる。さらに、血行性転移の経路を遮断することで、転移抑制効果も期待できる。

血管の形成過程を選択的に抑止する血管新生阻害剤は、がんを休眠状態(tumor dormancy)にするのが限界であるが、抗がん剤を使用することによって、がんを完全に消失させることも可能となる。さらに、アクティブターゲティングを指向した薬剤キャリアを開発するうえでは、血流に面した内皮細胞は標的化が容易である。このように基礎研究段階では、腫瘍新生血管傷害療法の有用性がつぎつぎと明らかになってきている。

ところで、血管新生を抑止するがん化学療法は、一般的に“抗血管新生療法(anti-angiogenic therapy)”といわれている。もともと“抗血管新生療法”は、血管形成の選択的阻害機構に基づき、いわゆる“兵糧攻め”によってがんを休眠状態に導く治療法として提唱された。しかし近年では、種々のアプローチで新生血管を標的とするがん治療研究がなされ、血管新生阻害剤を用いなくとも広義に“抗血管新生療法”という用語が使用されている。そういう意味では“腫瘍新生血管傷害療法”も“抗血管新生療法”の一つとして位置づけられる。

浅井知浩(Tomohiro Asai)
静岡県立大学薬学部医薬生命化学教室