

がんターゲティング療法の最前線

宇都口直樹,^{*,a} 平 裕一郎^b

Forefront of Cancer Targeting Therapy

Naoki Utoguchi^{*,a} and Yuichiro Taira^b

^aDepartment of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Showa Pharmaceutical University; 3-3165 Higashitamagawagakuen, Machida, Tokyo 194-8543, Japan; and ^bDepartment of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Heisei University; 4-21-2 Nakano, Nakano-ku, Tokyo 164-8530, Japan.

がんはわが国において、現在死因第1位の疾患であり、その治療法は外科療法、放射線療法、化学療法に大別される。これら療法は、それぞれに長所、短所を有する。薬学において、その研究の中心は化学療法であるが、多くの抗悪性腫瘍薬では重篤な副作用の発生が報告されており、副作用により治療を中断せざるを得ないケースが多々ある。したがって、切れ味の鋭い新規抗悪性腫瘍薬の開発は急務の課題である。その中で、がんターゲティング療法は、drug delivery system により正常組織への影響を低減しつつ、がん組織を集中的に治療するものであり、作用増強、副作用軽減の面から期待されている方法論である。

がんターゲティング療法は当初、特異性の高さから、抗体をキャリアとしたいわゆる「ミサイル療法」が期待され、多くの研究がなされた。すなわち、がん細胞に特異的な抗体に抗悪性腫瘍薬やトキシンを結合させたイムノコンジュゲートである。しかし、がん細胞特異抗原が少ないことから、本アプローチは、一部のがん種でしか実用化に至っていない。そこで、がんターゲティング療法の別の基本戦略として微粒子ナノキャリアを用いたものが注目されることとなった。約 100-200 nm 程度のナノサイズの微粒子は、正常組織の血管内皮細胞層は細胞間隙が密であり、血管壁を透過することができないが、一方、腫瘍組織の血管内皮細胞層は細胞間隙が大き

く、血管壁を透過する。またリンパ脈管が不完全であり、透過した微粒子が血管外に留まる。このような現象は enhanced permeability and retention effect (EPR 効果) と呼ばれ、微粒子ナノキャリアの腫瘍選択的な集積を可能にしている。この EPR 効果に基づくがんターゲティング療法は、実用化された製剤もあるが、現状、まだ多くの製剤が発売されているわけではない。

一方、近年、抗体医薬や分子標的薬の進歩は極めて速く、かつ重要なものとなっている。2015 年における抗悪性腫瘍薬の売り上げランキングは上位 5 位までが抗体医薬と分子標的薬で占められている。抗体医薬と分子標的薬以外の抗悪性腫瘍薬は全医薬品売上中 25 位以内に入るものもないのが現状である。現在、治験段階の抗体医薬・分子標的薬も多く、がん化学療法の中心が抗体医薬・分子標的薬であることはしばらく続くと考えられるが、がん治療の標的分子も出尽くされた感があり、これからは全く異なったアプローチのがんターゲティング療法の開発を起点とする、新しいブレイクスルーが期待される。

そこで、本シンポジウムでは、全く新しい戦略に基づくがんターゲティング療法研究の最前線を紹介することとした。長野先生らには、プロテオミクスを駆使した標的分子の検索基盤技術の創製に関するご講演をお願いした。具体的には、候補タンパク質の網羅的な検証と効率的な絞り込みを可能とする抗体プロテオミクス技術の開発であり、本技術開発により、乳がんのターゲティング療法に資する創薬ターゲットの発見に成功された。長崎先生には従来の低分子活性酸素除去剤の問題であった生体にとつ

^a昭和薬科大学薬剤学研究室 (〒194-8543 東京都町田市東玉川学園 3-3165), ^b帝京平成大学薬学部 (〒164-8530 東京都中野区中野 4-21-2)

*e-mail: utoguchi@ac.shoyaku.ac.jp

日本薬学会第 137 年会シンポジウム S32 序文

て必要な活性酸素種に影響を与えず、疾病に関与する活性酸素を除去する新規抗酸化ナノ粒子を薬物キャリアとした、がん治療法の開発に関してご講演をお願いした。本キャリアは抗悪性腫瘍薬の副作用軽減にも有効であり、従来の抗悪性腫瘍薬が副作用発現により治療を中断せざるを得ないケースの改善に大きく寄与できるものと考えられる。鈴木先生らには超音波エコーガスを封入したナノバブルと超音波を利用したがんセラノスティクス（診断・治療システム）の構築に関するご講演をお願いした。本システムは、弱い超音波を照射し、まずがんの部位を診断し、そこに強い超音波を照射し、ナノバブルの圧壊現象により治療を同時に可能とする画期的なシステムである。小泉先生らには、アデノウイルス由来のタンパク質を用いたがんターゲティング療法のご講演をお願いした。ウイルスの特性である細胞への感染機構を利用したがんターゲティングへの応用

である。残念ながら、本総説にはご執筆頂けなかったが、関連する文献等を参照されたい。平先生らには、嫌気性細菌であるビフィズス菌ががん組織に集積する性質を利用したがん治療法についてのご講演をお願いした。ビフィズス菌の特性を巧みに利用した治療法というだけでなく、本方法は、抗体医薬とは違い、極めて安価かつ大量に簡便に生産することが可能であり、抗体医薬主流の現在のがんターゲティング療法の方向性を変える大きなポイントとなる可能性を秘めている。

化合物だけではなく、超音波といった物理的手法や細菌、ウイルスなど生物が有する特徴的な機能を利用するといった極めてユニークな手法によるがんターゲティング療法研究の先駆者が一堂に会し、参加者とともに議論することで、新たなターゲティング療法の進歩につながることを期待する。