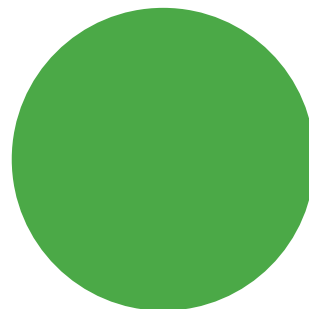
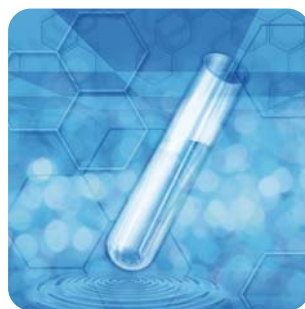
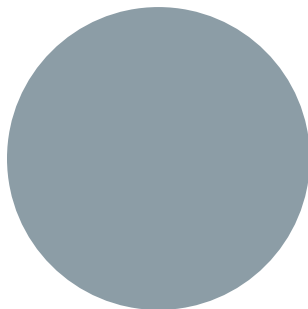
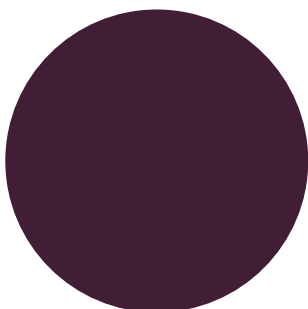
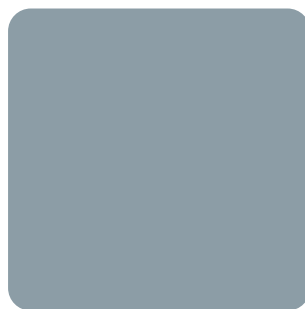
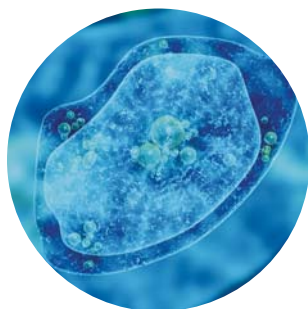


ASCA Bulletin

November 2016
vol. 15



■ ナノマシンが医療を変える

— 微小環境への Fantastic Voyage

プロフェッショナルに聞く

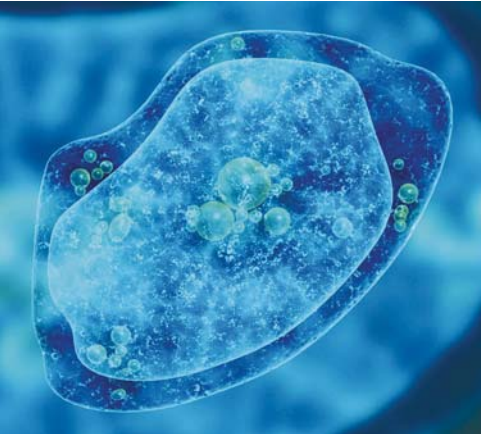
■ マンガで見る MediPat — 医薬特許翻訳講座

■ ASCA Letter : 2016年 ASCA 社員研修

■ ASCA 掲示板 : マンガで知る ISO17100

■ 科学誌サイエンス記事 :

ノンレム睡眠時における感覚野へのトップダウン入力は知覚記憶の定着に寄与する



ナノマシンが医療を変える — 微小環境への Fantastic Voyage

プロフェッショナルに聞く

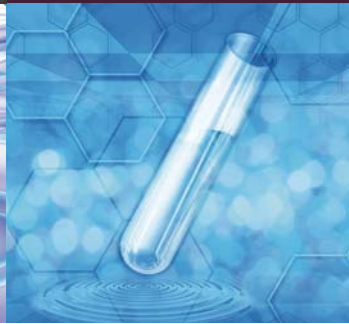


かたおか かずのり

片岡 一則

公益財団法人 川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター センター長
東京大学 名誉教授・東京大学政策ビジョン研究センター 特任教授

医工連携の推進とともに、様々な新技術の医療応用が本格的に始動。特にナノデバイスは、これまでの医療機器や薬剤と異なる新しい役割を持つ技術として、人体内でSF映画のように活躍するのではないかと期待を集めています。今回は、ナノマシンの医療応用について先駆的研究に取り組まれている、公益財団法人 川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター 片岡一則センター長にお話を伺いました。



がん治療の困難を克服

私たちは、ドラッグデリバリーシステム (DDS) の研究と開発を通じて、治療の困難な疾患を克服するためのアプローチを提供することを目指しています。

治療困難な疾患の代表は、がんであると言ってよいでしょう。がんが私たちにとってなぜ脅威となるのか。その最大の要因は再発・転移であり、根治のための手術や放射線での治療を困難にします。このため抗がん剤の果たす役割は大きいものの、薬物療法にも、薬剤を腫瘍局所的に送達することが難しいという問題があります。血液脳関門という強いバリアに守られる脳腫瘍や、間質が腫瘍を取り巻いている脾臓がんでは、抗がん剤を腫瘍に到達させるのが難しいです。さらに、腫瘍は治療を続けるうちに抗がん剤への耐性を持つようになり、薬剤が効かなくなる機序を回避する対策が必要です。がん幹細胞への対処も重要です。がん幹細胞の存在については今も議論があるところですが、少なくとも腫瘍組織の中には治療抵抗性の細胞が存在し、通常のがん細胞が攻撃されるとトリガーが外れたかのように増殖活性を示すことがわかっており、この細胞に対して有効な治療を見出さない限り、薬物療法による根治には至りません。

治療の有効性だけでなく、副作用も考えなければなりません。手術や放射線治療は患者さんへの侵襲を伴いますし、薬物療法も分子標的薬など新しい薬剤が次々と開発されていますが、正常細胞への傷害による副作用を克服できていません。治療中の生活の質 (QOL) が治療成績にも影響するため副作用を低減することはなおさら重要です。さらに、経済的合理性の問題もあります。優れた治療であっても、それが高価過ぎる、あるいはアクセスの問題で使用できないのでは意味がありません。こうした社会へのインパクトも無視できません。

ナノマシンが実現する DDS

DDSを用いることでこれらの問題を一挙に解決するため、私たちは抗がん剤を内包するナノカプセルを開発しました。

DDSは、単に薬剤を治療部位まで届かせる、ということではありません。例えばカプセルに抗がん剤を封入したDDSを考えると、カプセルが腫瘍に届く前に血管内で薬剤を漏出してしまえば大きな問題です。また、局所の腫瘍組織にたどり着いたとき、適切なタイミングで薬剤を放出できなければ意味がありません。すなわち、血中では安定して、がん細胞特有の環境で構造変化を起こし、薬剤を放出するという、非常に繊細かつ緻密な動作が要求されます。私たちの開発したDDSでは、高分子ミセルという構造を持ったウイルスサイズのカプセルの中に抗がん剤を入れるのですが、薬剤を放出するタイミングの調節に加えて、体内で異物として認識されないような生体適合性や、通常では届きにくい腫瘍組織にも薬剤を送達できるような機能を持たせています。

通常のがん細胞が体内に入ると異物として認識されます。肝臓

や脾臓を中心とした細網内皮系組織 (RES) には貪食細胞が存在し、粒子様の物質を認識して貪食します。ナノカプセルが腫瘍局所までたどり着くには、この貪食細胞の攻撃を受けない、すなわちステルス性を持たせなければなりません。私たちのナノカプセルは、表面を水溶性の高分子であるポリエチレングリコールで覆っています。この修飾によってカプセルは水和相を形成し、免疫応答を免れて血液中で長時間滞留することができるようになります。この技術は米国FDAやPMDAの承認を受けており、安全性が認められています。

次に腫瘍組織に入り込ませるために、EPR (enhanced permeation and retention) 効果を利用しました。これは前田浩先生 (現崇城大学) と松村保広先生 (現国立がん研究センター・先端医療開発センター) が発見した現象で、色素であるエバンスブルーを血中に投与すると、アルブミンと結合して選択的にがん細胞に集積していくというものです。私たちの研究では、それよりサイズが大きい高分子でもがん細胞の中に入ることが確認され、DDSに利用できることがわかりました。このときに重要なのはサイズで、大きすぎると脾臓に補足されたり、EPR効果でも腫瘍に集積しなくなります。逆に小さすぎると腎臓から排泄されてしまいます。私たちのナノカプセルの大きさは30nm~50nmで、C型、B型肝炎ウイルスと同程度であり、脾臓へは補足されません。また、50nm以下にすると腫瘍組織の血管を容易に通抜けられることがわかりました。さらに、このサイズだと脾臓がんのような間質の多い腫瘍内にも浸透していくことができ¹⁾、ライブイメージングでもがん細胞に侵入していく様子が確認されました。このようにして、「トロイの木馬」さながら、がん細胞内に滞留することができるようになったのです。

最後に、がん細胞内で薬剤を放出する仕組みには、pHの違いを利用しています。ヒトの体内のpHは通常7.3~7.8程度とされています。一方で、腫瘍組織のpHは6.5~7.0程度で、酸性寄りになっています。腫瘍組織では細胞増殖が盛んであるため酸素が不足し、嫌気性解糖系が用いられます。その結果として乳酸が産生され、酸性の環境になっているのです。私たちのナノカプセルは、がん細胞内に細胞膜に包まれた状態 (エンドソーム) で侵入します。この過程をエンドサイトーシスというのですが、がん細胞はエンドソームに包み込まれたナノカプセルを消化しようとし、さらに環境は酸性に傾きます。薬剤を内包している高分子ミセルは、pH 5.5以下になるとミセル内部のカルボキシル基のプロトン化が起こって崩壊し、薬剤が放出されます。エンドソームに包み込まれ、核にかなり近づいて効果を発揮するため、がん細胞の持つ耐性機序を克服することができます。

こうして開発されたナノカプセルは、すでに5種類の抗がん剤で臨床試験の段階まで来ています。まだ最終の結果には至っていませんが、現在のところ、副作用に関しては大幅に減らしており、脾臓がんを対象にした試験では生存期間の延長が得られ、転移も少ないという結果が得られているようです。

1) Nat Nanotechnol. 2016 Jun;11(6):533-8.

ただ、ナノマシンとしてはまだ発展途上にあります。研究として力を入れているのはEPR効果のさらなる解明と活用です。現状でも臨床での効果は確認されていますが、すべての人に有効かどうかはわかりません。実験動物と異なり、ヒトはヘテロな集団であるためです。薬剤の効果を予測するために、分子標的薬ではコンパニオン診断と呼ばれる検査を行っていますが、これをEPR効果に対してもできないかと考えており、MRI用の造影剤を開発しています。これもウイルスサイズの薬剤で、低酸素領域まで行き届き、無害かつ的確に転移がんを検出できると期待しています。

EPR効果のない血管への応用も視野に入れています。すなわち、EPR効果の乏しい脳血管や正常血管にも薬剤をデリバリーできるような仕組みです。私たちが現在開発しているナノマシンは、表面にペプチドなどのリガンドをつけることで、血管内皮の受容体に結合し、トランスサイトシスというプロセスを経て血管内に入り込めるようデザインされています。すでに薬剤としての開発も進んでおり、アミノ酸を結合したペプチドが腫瘍血管内皮細胞に発現する特殊なタンパク質（インテグリン）に結合して、能動輸送でがん細胞に侵入するという仕組みになっています。この機能によって脳血管から、バリアを超えて脳腫瘍に薬剤をデリバリーできるようになるでしょう。

さらに、酸性環境だけでなく、還元環境で機能するようなシステムも作りたいと考えています。これが実現できれば、ナノマシンの中に薬剤だけでなく、遺伝子やmiRNA、siRNA、mRNAなどのRNAを入れることにより、再生医療への応用を視野に入れることができます。例えば、多くの高齢者が苦しむ変形性関節症では、軟骨細胞がなくなってしまう前に遺伝子を導入して、再生を促すことができます。遺伝子治療がなかなか進展しないのは、遺伝子導入によってゲノムの組込み（インテグレーション）が起こらないかということへの不安が一因になっていると考えられます。しかしmRNAはインテグレーションを引き起こさないため、心理的抵抗は緩和されるはずで、通常の

治療では、Toll様受容体の攻撃対象となるmRNAを使用することは困難ですが、ナノマシンに入れ免疫応答を回避することで治療の選択肢となりえます。すでに動物モデルでは、変形性関節症への治療効果があることが確認されています。RNAを用いた遺伝子治療は、経済的合理性にも優れています。RNAは水溶液中では不安定ですが、乾燥状態では安定するため、粉末製剤とすることで保存性、運搬性が向上するためです。いわばインスタントラーメンのように、どこでも使える薬剤になるでしょう。安価なオプションができることは、治療法としての裾野を広げることになります。それで治らない人には従来の細胞療法を行うということもできます。エコカーと高級車のように、再生医療にもリーズナブルな選択肢があつて初めて、高価な治療も含めた全体の市場として活性化するのはと考えています。

体内病院としてのナノマシン

体内病院というとSFの話のように聞こえるかもしれませんが。映画「ミクロの決死圏」²⁾のように医師を小さくすることはできませんが、ナノマシンによって乗り物を小さくすることはできます。しかし単なる乗り物では病院としての機能は果たしません。私は理想のナノマシンは、探査機はやぶさのようなものだと考えています。すなわち、自力で目的地まで旅をして、そこでサンプルを採取して戻ってくるというもの。ナノマシンが疾患情報をサンプリングして、体内のチップで解析し、その情報をWifiによって外部に飛ばす。これが可能になると、ナノマシンは病院としてシステム化されます。人間はすでに体内に免疫系という病院を持っていて、例えば、免疫応答に関するタンパク質のデリバリーやがん細胞を攻撃することによる治療を行っています。ナノマシンはそれを補完するものとして、段階的に機能を増やし、最終的には人間が何もしなくても、ナノマシンが自然に人を健康にする、という形になるのが理想です。今後の医療において、病院での医療から、ウェアラブルによる



2) 1966年米国、監督Richard Fleischer。原題はFantastic Voyage。

健康管理や在宅医療への移行は重要な方向性です。しかしもっと大きな視野で考えると、病を気にすることがなくなれば、そもそも病気という概念がなくなります。それを可能にするのがナノマシンだと考えています。科学技術は役に立つものという意見には賛同しますが、近視眼的に目の前の課題だけ、短い間に回答を出そうとすると構想が小さくなってしまいます。例えば山火事を消すには消火作業をするしかありませんが、植林の仕方などを見直すことで根本的な対策になる。これが科学技術の役割だと考えています。夢は大きく、それでいてクリアなビジョンを持つことが世界を変えていくことにつながると信じています。

医工連携の今後

近年医工連携が盛んになっていますが、これは一時的な流行ではなく必然です。医学は病気を検出し、診断し、治療するというステップを踏みますが、このサイクルはすべての工学システムに共通します。工学的に言えば、センシング→プロセッシング→オペレーションの有機的な連携が優れたシステムを作り、医学も同じ。いわゆる「神の手」のような個人的資質に依存するのではなく、工学技術を医療に應用して底上げを図り、地方の病院でも大学の病院でも同じことができる、どこにいても一定水準の治療を受けられるようにする、というのが医工連携の重要な目的です。

ただ、それはすべてが均一化することを意味するものではありません。18世紀の産業革命では技術革新により世界のあり方が一変しましたが、産業革命の産物としてもっとも大きな影響をもたらしたのは余暇の創出です。技術の発展によって人間は日々の労働から解放されて自由な時間を手にし、知的な生産性が上がって、あたらしい仕事を生み出すための活動ができるようになりました。今の医療は時間的拘束が強く、医師は日

中必死に診療して、超過勤務で夜になったら疲れ果てているという状況です。その不利益を被っているのは他ならぬ患者であり、一般市民です。ですから、技術革新が医療に導入されることで、人の手でやっていたことが削減できます。その分、医師や看護師という仕事が奪われるわけではなく、新しい仕事ができるようになります。それはすなわち人間でないとできない仕事であり、患者と向き合ったりすることに時間を割けるようになるわけです。逆説的かもしれませんが、人間的な医療を実現するには技術の進歩が必要で、それが暮らしの質を上げていくことにつながると考えています。



かたおか かずのり
片岡 一則

公益財団法人 川崎市産業振興財団 副理事長・ナノ医療イノベーションセンター センター長
東京大学 名誉教授・東京大学政策ビジョン研究センター 特任教授

東京大学大学院工学系研究科博士課程修了(工学博士)。東京女子医科大学助教授、東京理科大学基礎工学部教授、東京大学大学院工学系研究科教授などを歴任し現職。文部科学大臣表彰科学技術賞、フンボルト賞、江崎玲於奈賞、Gutenberg Research Awardなど国内外で受賞多数。日本バイオマ

テリアル学会、遺伝子・デリバリー研究会、日本DDS学会、高分子学会などで要職を務める。専門分野は薬物・遺伝子デリバリー用材料。

インタビューを終えて

このインタビューを行うまで、DDSは薬物療法の一部をなすものという程度の認識しかありませんでした。しかしDDSの開発の基盤が、生命現象への深い理解とmolecular scienceの追求の積み重ねにあることや、その先に人類の未来を大きく変えていくビジョンがあることに強い感銘を受けました。

科学誌 *Science* に論文が掲載された日本人著者に、論文の内容、普段の研究内容についてわかりやすく解説していただきました。



ノンレム睡眠時における感覚野へのトップダウン入力は知覚記憶の定着に寄与する

Top-down cortical input during NREM sleep consolidates perceptual memory

Science 10 June 2016: Vol. 352 no.6291

● 今回の論文についての解説をお願いします。

ノンレム睡眠時における感覚野へのトップダウン入力は知覚記憶の定着に寄与する。マウスにおいて、知覚に関わる大脳新皮質トップダウン回路を睡眠中に抑制すると知覚記憶の定着が阻害されます。逆に刺激すると、たとえ睡眠不足であっても、通常の睡眠をとったマウスに比べ、記憶の定着が向上します。

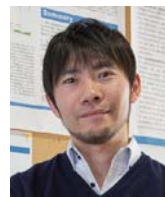
私たちの睡眠には、夢を見る浅い眠り(レム睡眠)と、夢を見ない深い眠り(ノンレム睡眠)があります。眠りにつくと、まずノンレム睡眠が現れ、次にレム睡眠へ移行します。約90分周期で1晩に4~5回、繰り返されます。

このような睡眠にはどのような機能があるのでしょうか? その1つとして、起きている間の知覚した体験を「記憶」として定着させる機能があります。この機能は、感覚情報などの外部からの入力が少ない睡眠時の脳内において、内因的な情報処理により行われると考えられています。しかし、具体的に脳のどの回路が関与しているかは明らかになっていませんでした。大脳新皮質内の第二運動野(M2)という高次な領域は、第一体性感覚野(S1)という低次な領域とつながっています。我々の研究グループは、知覚記憶の定着には、M2からS1へと情報が伝わるトップダウン入力が関与しているのではないかと考え、その可能性を探りました。

まずマウスに知覚学習をさせ、その直後のノンレム睡眠時にトップダウン入力を抑制すると、知覚記憶の定着が妨げられることを見出しました。これにより、睡眠を利用した知覚学習には寝入り時が大切であることがわかりました。また、知覚学習直後のノンレム睡眠時にM2とS1を同時に活動させたところ、マウスは学習した知覚記憶を、より長く保持することを見出しました。これにより、睡眠時の知覚回路の活性化で記憶力が向上することがわかりました(図A)。

ヒトや実験動物において、長時間眠らせない「断眠」を行うと、記憶の定着が阻害されることが知られています。ところが、知覚学習後のマウスを断眠させながらM2とS1を同時に光で活動させて光で刺激した場合、通常の睡眠をとったマウスと比べても、より長い期間、知覚記憶を保持しました(図B)。

睡眠不足でも
記憶力アップ!?



理化学研究所 脳科学総合研究センター
行動神経生理学研究チーム
チームリーダー
村山 正宜 先生

おわりに

質の良い睡眠は心と体を正常に保つため重要ですが、知覚記憶の固定化に関しては睡眠が必要でない可能性を示す驚くべき結果となりました。一般にマウスは約12時間の睡眠をとりますが、今回、神経活動の刺激時間は合計で30分間でした。たった4%の睡眠(寝入り)時間が記憶力の向上や低下に関与していたことは驚きでした。帰宅して、子供の寝顔が可愛くて、つい頬ずりしたくなりますが、今後は止めたほうがいいのかもかもしれません。

今回、光刺激を行った感覚野を含む大脳新皮質は脳表面に位置します。近年臨床で用いられ始めている経頭蓋(けいとうがい)磁気刺激や経頭蓋直流刺激によって、ヒトにおいても刺激を与えることが可能です。今後、マウスにおける大脳新皮質の刺激パターンをさらに臨床に適用できるように改良することで睡眠障害による記憶障害の治療方法の開発に応用できると期待できます。

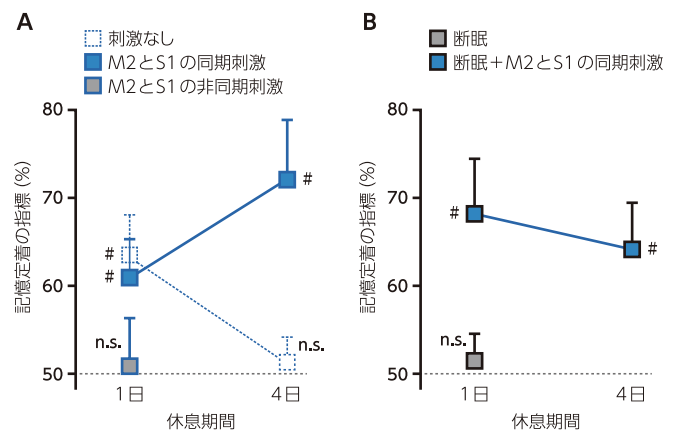


図: 第二運動野(M2)、第一体性感覚野(S1)の同期・非同期刺激(A)と断眠中の同期刺激(B)によるマウスの記憶の定着

サイエンス日本語版ホームページ

サイエンス日本語版ホームページがリニューアルされ、さらに使いやすいデザインとなりました。Science等に掲載された最新の研究論文へ簡単にアクセスできます。メールマガジンの登録もこちらから! www.sciencemag.jp

ASCAは、Scienceを発行する米国科学振興協会(AAAS)からの委託を受け、Science Japan Customer Service Officeとしてカスタマーサービスを担当しています。