



トムソン・ロイター引用栄誉賞 受賞特別寄稿

EPR 効果から CAST 療法へ

From EPR to CAST therapy

松村 保広

国立研究開発法人国立がん研究センター先端医療開発センター新薬開発分野 分野長

2016年10月に前田浩先生(崇城大学DDS研究所特任教授/熊本大学名誉教授)とともに思いもかけずトムソン・ロイター引用栄誉賞, 化学賞を受賞させていただいた。最初に連絡が来たのは2016年9月8日で, トムソン・ロイター社(現 Clarivate Analytics 社)には以前, 依頼原稿を書いた経験があるのでその存在を知ってはいたが, 直後はよく事情が掴めなかった。ただ, その後メディアに発表されてからは, 自分の意と異なるところで話が膨らんでいき, メディアの恐ろしさを味わった。騒ぎが収まりかけた10月19日にトムソン・ロイター社の分析官の David Pendlebury 氏が来日して, 都内で授賞式が行われた。その際に分析官にいわれたことは, あの論文をきっかけに基礎から臨床までの広い分野で影響を及ぼしたことに對して評価したということであった。その受賞のきっかけになった文献引用に関して少し調べてみると, 全体で4,000を超えていたが, 特徴的なのは化学系の雑誌における引用が2,600以上ということであった。また, がんセンターでの治験の論文でも200くらいの引用があった。遺伝子デリバリーやリポソーム製剤など, さまざまなところで引用されていたことに嬉しさと驚きを感じた。

固形腫瘍治療における drug delivery system(DDS)には, active targeting と passive targeting という2つの概念が存在し, 前者は分子間の特異的結合能を利用して targeting を図ろうとするもので, モノクローナル抗体や各種受容体に対するリガンドを利用した方法などが挙げられる。後者は, 腫瘍の脈管系の特性を利用して, 抗がん剤の選択的腫瘍集積性を達成しようとするものである。Passive targeting については, 幾多の生化学, 病理学および薬理学的研究の結果から, 一般的に固形腫瘍では腫瘍新生血管の増生がみられること, それに見合うリンパ回収系の増生がないこと, また腫瘍局所では著しい血管透過性の亢進が起きていることが見出されていた。これらにより, 正常血管では血管外へ漏出しにくい高分子物質も, 腫瘍血管からは漏出しやすく, passive targeting が可能となる。われわれは, 一旦がん局所で漏出した高分子物質はその場に長く停滞し, 結果として血中安定性に富む高分子抗がん剤は長くがん組織に留まるということを証明した。これらのアイデアを enhanced permeability and retention(EPR)効果と称している¹⁾。

実際のところ, 論文を書いた当時はリポソームやミセルなどハイカラなモノをもっていなかったもので, 免疫グロブ

リンG(IgG)を含む高分子蛋白を放射ラベルし, それらが固形がん溜まりやすいということを示した, 何ともシンプルな論文であった。ただ, この論文は, 当時流行りつつあった細胞生物学や分子生物学ではなく, ひとくくりにすると病態生理学的研究だと考えている。がんの塊の中で, がん細胞の外で起きているダイナミックな変化を明らかにしたということで, ユニークさはあったと感じている。

さて, この賞の受賞は過去のこととして, 現実を見据え, さらに前進しなければならない。上記したように, EPR 効果に基づく剤型はポリマー, リポソーム, ミセルと多種多様にわたっているが, 臨床の現場ではまだマイナーな立場でしかない。そこで, 自分なりにナノ粒子などのDDS製剤の長所と欠点を病態生理学的な観点から見直し, どのポイントを改良すべきか, かなりわかってきたつもりでいる。1つには, サイズの問題が解決すべき必須の課題として挙げられる。また, 遺伝子デリバリーには特に重要であるが, デリバリー法に active targeting 能力を付加しなければ, 臨床で応用されるまでいかないと考える。抗がん剤デリバリーの場合は, 腫瘍集積性のみでなく, 集積後の抗がん剤のリリースをどのように効率よくもたらすかの工夫が必要である。

私はEPR効果の研究を行いながら, 抗体IgGは active targeting ではなく EPR 効果に依るところが大であると感じていた。英国でのポストドクの際には, David Tarin 先生のもとで CD44 variant 2 の発見をし, その抗体作製に関わった²⁾³⁾。残念ながらその抗体は世に出ることはなかったが, そのリベンジというほどでもないが, 国立がん研究センターに来てからは抗体医薬の研究に心を傾け, 2002年に千葉県柏市に研究の場が移ってからは本格的に抗体作りに励み, 現在では3種類の分子に対する世界で唯一の抗体クローンを樹立した。

そのなかで特にユニークと思うのが, 不溶性フィブリンに対する抗体である。抗体製剤を含む高分子抗がん剤やナノ粒子はEPR効果を使い腫瘍へ選択的に集積する。しかしながら, 一般の固形がんは間質に富んでおり, 腫瘍組織へ漏出した高分子物質はその後, 肝心のがん細胞への到達が間質により妨げられる。ところで, このがん間質の成因には諸説あるが, われわれはがん細胞によって惹起される血液凝固亢進が, がんの間質を形成すると考えている。がんにより惹起される血液凝固亢進に関しては, 古くは19世紀のフランスの医師 Trousseau が胃がんと四肢の血栓性静脈