

松村 本日は先生がお忙しい折に、お運びくださいませとありがとうございます。今回の座談会のテーマは、「臨床家たちが語るDDSの臨床応用」です。臨床家たちが語る、というのが大きなポイントです。積極的なご発言をお願いいたします。

では、自己紹介からはじめていきなさいと思います。

自己紹介



松村 私は熊本大学出身で、昭和56年に熊本大学第一外科へ入りました。その後、同大学の微生物学教室に前田 浩先生

(現 崇城大学教授)がおられて、リビオドールにスマククスという抗がん剤を混ぜて肝臓がん動注するという研究でしたが、そこで私は、その基礎研究および臨床までをやっていました。その後、ニューヨークのマウントサイナイ医科大学の腫瘍内科に留学し、そこでいろいろあって最後まで終わらずに、今度はイギリスのオックスフォード大学の病理に行き、日本に帰ってきました。帰国後、国立がんセンター中央病院の消化器内科に入りました。その後、現在の同センター東病院の臨床開発センターに行ったという経歴です。外科に行ったり、基礎に行ったり、内科に行ったりと、非常に半端なところを送ってしまっていて、いわゆるtranslationalな人間だということになります。

加藤 私は6年前に秋田大学を定年退官し、いまは秋田県総合保健センターにいます。もともとは泌尿器科が専門です。東北大学医学部を昭和37年に卒業、1年間のインター

ンを終えて泌尿器科に入局、医学部紛争の時期を大学院で過ごしました。昭和46年に秋田大学に医学部が新設され、「お前、秋田にしばらく行ってこい」という教授の下命があり、結局そのままずっと秋田大学にいました。



大学院時代に2年ほど病理学教室に行き、赤崎兼義先生と笹野伸昭先生のご指導を受けました。秋田大学に赴任して4年目に文部省在外研究員として、ボストンのPeter Bent Brigham HospitalとMassachusetts General Hospitalに半年ずつ計1年間留学しました。前半はひたすら手術場で手術に専念し、後半は膀胱がん細胞株を相手に細胞動態の解析をしました。

そういう関係で、がん化学療法に興味を持つようになり、帰国後もcell cycleを応用した抗がん剤のレジメを開発しようと研究をつづけました。しかし、固形がんのcell cycleを*in vivo*でいじくり回すのは大変難しく、ほとんど不可能なことがわかりました。そのような経緯を経て、DDSという当時としては新しい研究領域に足を踏み入れた次第です。



濱口 私は平成4年に三重大学医学部を卒業しました。卒後、がんの臨床をやりたいと思っていたのですが、手先が不器用

でしたので内科を専攻することにしました。まずはgeneralをやったほうが良いということで、むしろがん以外の病気の患者を最初の3年間は診ていました。卒後4年目にがん化

学療法を中心に勉強するために、がんセンターのレジデントに行きたかったのですが、そのときに相談した教授の意向で、がん化学療法を理解するには基礎のこともしっかり勉強することが必要ということで、三重大学大学院に入り、2年間基礎研究をやっていました。

卒後6年目の平成9年から国立がんセンター中央病院の内科レジデントで行き、そこで松村先生に指導を受けました。3年間、診断部、内科各科をローテーションして、がんの臨床、特に化学療法の基礎を勉強しました。4、5年目は消化器内科のがん専門修練医として消化器がんの化学療法に従事していました。ちょうど私がレジデント3年目のころからDDS系抗がん剤の臨床第I相試験ががんセンターではじまりました。当初は3年のレジデントが終わったら三重県に帰る予定でしたが、臨床試験に関わって非常におもしろかったものですから、そのままがんセンターでの研修を2年延ばしました。チーフレジデントが終了するとき、そのままがんセンター消化器内科のスタッフにさせていただいて、その後は消化器内科の化学療法、それからDDS製剤の臨床試験、主に臨床第I相試験をやっています。

私が学生のころは、まだまだ消化器がんでは化学療法がほとんど効かなくて、特に大腸がんでも生存期間中央値は1年ぐらいでしたが、最近になってアバスタチンやアービタックスなどの新規分子標的治療薬が出てきたおかげで、この10年ぐらいで治療成績は劇的に向上してきました。そういう意味でこのような領域に入ってよかったなと思っています。今後はDDS製剤の臨床開発をやっていきたくと思っています。

南野 私は昭和39年生まれで、

昭和63年に大阪大学医学部を卒業し、医者になって20年目になりました。心臓は拍動する臓器であり、ダイナミックな感じがして、学生時代から興味がありました。最初は心臓血管外科にしようか、循環器内科にしようかというところから迷ったのですが、狭心症や心筋梗塞に対して、患者さんに比較的負担の少ない風船療法が始まり出して、この分野をやっていききたいと思い循環器内科に入りました。

松村 風船療法というのは？

南野 冠動脈の狭窄部位にワイヤーを通して、そこで風船を膨らませ、血管の細い部分を物理的に広げて充分な血流を確保する治療法です。



卒業後4年間ほど大学もしくは大阪府立病院で臨床研修を行いました。大阪大学の大学院に入りました。大学院生時代は、心筋虚血耐性効果を生じる虚血プレコンディショニングの成立機序に関する研究を行い、そのトリガーにヌクレオシドの一つであるアデノシンが関与することを明らかにしました。その後、テキサスのペイラー医科大学に2年半ほど留学し、心肥大・心不全についての基礎的研究を行いました。その後留学から戻り、阪大病院の病棟主任を2年ほど務め、再度患者さんとの接点を多く持ちました。このとき臨床応用可能な新しい治療法の必要性を再認識し、DDSを利用した虚血再灌流障害抑制法の開発を始めました。

松村 その虚血再灌流のところ、ちょっとDDSに絡んでると。

南野 そうです。

坂本 私が耳鼻科を選んだきっかけですが、学生のときはもちろんい



ろいろ迷いました。手術もしたいし、検査をきちんとしてstratigicalに考えて、治療まで作戦立ててという内科的なアプローチもしてみたいし、研究にもつながることもしたいし、どうしようかなといろいろ迷っていました。ちょうど耳鼻科の後のポストになる人が頻りに電話をかけてくれて、「おもしろいよ」ということで最終的には決断したんです。

結果的には、広範囲に大きな手術から小さな手術まで、内科的な病気としてはめまいとか難聴とかもそうです。どちらかという薬を使ってなんとかしたいという病気もあるし、研究としては私が一番メインにおいてるのは内耳ですが、内耳の研究もできるし、いろいろなところに手を出せておもしろい選択をいまのところしています。

これまでの経歴は、平成7年に医学部を卒業、当時は現在のようなスーパーローテーションはありませんでしたが、さすがに耳鼻科だけしか知らなかったら困ると思い、当時から神戸の中央市民病院でローテーションをやっていたので、そこで救急と麻酔を回ってから耳鼻科に来ました。その後、伊藤一先生が教授になられて、内耳の再生研究をやるということで、乗ってみようかと思い大学院に帰りました。そのときの京都大学の基礎で、ES細胞の研究をしている笹井芳樹先生(現理化学研究所)の部屋にちょっとお邪魔して、ES細胞から内耳の細胞をつくって植えたりとかできないかという研究をしていました。神戸の理化学研究所が発足するときに一緒に誘われましたので、大学院の途中からそちらに行き、大学院後の2年

ちょっとの間、リサーチアソシエイトとして内耳の発生の研究をしていました。

大学に帰って来て、いまはいろんな薬なり遺伝子なり内耳再生のネタがいくつかがあがってきているので、その臨床的なアウトプットとしてDDSが使えないかということで始めているところなんです。DDSには足を突っ込み始めたところですので、是非今日は勉強させていただきたいと思っています。

それぞれの専門分野を選んだ動機

松村 私が最初の外科を選んだきっかけですが、先ほど言いましたように、熊本の出身で、実をいうと熊本県でも一番南の人吉市です。これは九州のほぼ真ん中であって宮崎県と鹿児島県の境で、西南戦争があったとき西郷さんが一目散に九州山地を鹿児島まで逃げ帰るのですが、その途中、われわれ熊本県民ですが判官びいきの土地柄で西郷さんをおかまてあげたんです。余計な話ですが、同じ熊本でもちょっと違うわけです。そこに人吉総合病院というのがありまして、私が入局した熊本大学第一外科が代々院長を務めていまして、将来は田舎に帰って地域医療をするということを頭に描いて、前の実地のシステムが残っていましたのでその外科に入りました。いまは私の2年後輩の木村正美君が院長になっていまして、DDSの臨床試験にも最近参加してくれています。そんなたわいない動機でした。

熊本大学第一外科では、先ほど申しましたスマンクス、リビオドールという動注製剤を開発しまして、スマンクスの開発は前田先生という基礎の先生がなされましたが、リビオドールというリンパ管造影剤を肝臓に入れたら、ちょうど肝臓がんが染

まると、ある外科の先生が見つけたんです。それを混ぜて動注したら、最初の症例に非常に効いたのです。当時はいまのGCP(good clinical practice)対応のまともな臨床試験がない時代で、そういうのがあって患者さんに使っていました。将来的にはそれはもちろん承認されたのですが、そういうことで創生期に入局して基礎研究と臨床の両方をやりました。

ある日、新婚旅行から帰ってきたら、「おまえ、教授は呼吸器外科で気管支形成術をやると言っている。しかし君はスマンクス、リビオドールをずいぶんやったからどっちか選べ」と先輩に言われて、肝臓がんをやりたかったものですから……。

加藤 今野俊光先生ですね。

松村 そうです。もう亡くなりましたが。

加藤 リビオドールの肝動脈注入を始めた大変有名な先生でした。

松村 それで、DDSの世界に入りました。もちろん外科を辞めるつもりはなかったのですが、どうせなら基礎の前田先生のところでやったらということで、そこに入ってずると、それで、いまここにいるという感じです。自分なりに以上のような歴史を持っています。

加藤 私の父は産婦人科の開業医でしたが、身近で見ている医者ほど割の合わない職業はないと思い、大学入学志願書に最初は法科を記入しました。しかし、クラスの担任から問い質され、思い直して医学部に書き換えました。高邁な理念を持って医者道に進んだわけではありません。

インターンを修了して専門領域を決めるときも、内科か外科か婦人科かどぎりぎりまで迷った末、泌尿器科にしました。診断学と治療学の双方ができ、手術もやれ、そして当時

としては外科から分科した新しい領域であることが選択の理由でした。新設講座ですので教室の雰囲気が自由で、自分みたいな不勉強な人間でもそこそこに生きていけそうに思えたことも影響したようです。

先ほど言いましたが、秋田大学に戦後初の医学部が設置され、その泌尿器科創設の責任者として診療だけでなく病院運営まですべて仕切ることになったのが一つの転機になりました。設備も研究費もない野戦病院のような環境に放り込まれましたが、大学院出たての若いスタッフとともに、従来の概念にとらわれずによいと思われることは積極的に導入することにしました。その一つが昭和46年、当時まだ未開の分野だった泌尿器がんの化学療法でした。

まず、ステージ4の末期腎がん、胃がん化学療法に準じてマイトマイシンCと5-FUを投与しました。ところが3年ほど経って患者の転機をみると、化学療法をしたグループとしなかったグループの両方ともに1年半以内にほとんどの患者が死亡していました。ショックだったのは、肉体的にも精神的にも、そして経済的にも大きな負担をかけた化学療法が、患者さんになんの利益ももたらさなかったことです。罪悪感に襲われました。このような経験から、細胞動態をもとにした化学療法、そしてDDSの研究へと足を踏み入れた次第です。

松村 加藤先生とは、そんなにしょっちゅうお会いすることはできないのですが、先生に接していて、お年を召しているのにかかわらず、けっこう自由な雰囲気です……。

加藤 年齢のことは余り言わないでください(笑)。

松村 いえいえ。そういった治療ができることと、自由な雰囲気であるということによって泌尿器科を選ばれた

と、そのなかで腎がんで化学療法の世界に入られて、ところが当時は副作用とか経済的なものの負担をかけるにもかかわらず、その割にはbenefitがないといった問題をお話していただきました。

専門領域に入ろうと思ったきっかけ、その他先生がたで追加しておきたいことがありましたらお願いします。

加藤 肝心の松村先生のお話ですが、消化器外科に入る極めつけはなんだったのですか？

松村 先ほども言いましたが、非常にささいな動機です。自分の天命として田舎から出てきて、同じ熊本でも人吉ってさらに山の中なんです。朝日新聞の旅行の広告を見てみると“九州秘境の旅”って書いてある。その宿が人吉になってるくらいです。球磨川下りとかあってすぐくのどかなところなんです。人吉総合病院に帰ると、そのためには、人吉総合病院の実地を押さえている昔のピラミッド体制の中での一外科だったものですから、そこに入ったというだけの話です。

各領域における問題点とDDS

松村 先ほど加藤先生から問題点の一部を紹介していただきましたが、各先生がたの専門領域において、現在感じておられる問題点、それは医学的にでもいいし、社会的なものでもいいですが、話していただければと思います。

濱口 がんの領域で抗がん剤治療ですが、加藤先生がおっしゃられたように、私たちの領域では治療は望めないことが多いのですが、最近ではsurvival benefitが、抗がん剤をしない場合に比べれば数ヵ月あるいは1年近く延命効果が得られるようになってきています。

その分デメリットとして副作用があって、どうしても副作用と付き合っただけで数ヶ月延ばすことになり、いわゆる生存期間の延長と副作用とをトレードオフしながら抗がん剤の治療をせざるをえません。よって人間苦しいのは嫌ですので、少しでも副作用を軽減し、より効果が高まるような治療、ということでDDSが一番だろうと思ひ、この領域に入ってきました。

現在、抗がん剤治療は内服薬も増えてはきましたが、点滴治療が主です。なかには長時間の点滴のために、入院を必要とするケースがあるわけです。そこで患者の残された時間を考えますと、少しでも外来治療でがんとうまく付き合いながらいい時間を自宅で過ごしていただきたいと考えます。外来治療ができ、しかもなるべく外来に来る頻度も少なく、副作用で悩む期間も短いようなことができれば一番いい。そういう意味ではDDSの特性を活かして治療域を広げて、より短期間の抗がん剤投与で効果を高めて、しかも副作用を減らして利便性を上げることが、DDSによりできればと思ひ、研究に当たっています。

松村 濱口先生のいまのご意見はかなり核心に触れてきたと思ひます。DDSで副作用を減らして治療域を拡張すると、一方で、この10数年来、がんの領域で出てきました分子標的薬が出始めたころは夢の薬、副作用もない、効果はあると、そういったことで、ある意味DDSと対極をなす、いわゆる治療域を拡張するという意味ではそう思ひましたが、現状については分子標的薬はどうでしょうか。

濱口 実際、分子標的薬を使ってみますと、これまでの抗がん剤より標的分子がより明確になったということがあると思ひますが、EGFR(上

皮成長因子受容体)の阻害薬とかVEGF(血管内皮細胞成長因子)の阻害薬などで特有の副作用が出ますので、その副作用管理が必要になってきていると思ひます。分子標的かDDSかかというのではなく、そこをうまく統合して進めていければ、よりいい治療ができるのではないかと思ひます。

松村 つまり、分子標的薬であろうとも、むしろそれをさらにDDS化するということも必要であろうということですね。実際、臨床の現場で、昔は分子標的薬は副作用が少ないという売りで使っていましたが、がんの専門の医師からすると、抗がん剤治療のマネジメントと分子標的薬治療のマネジメントで、現在どちらが負担がかかるかということ、明確にはわからないと思ひますが、それぞれ大変なところがありますよね。

濱口 そうですね。当初、分子標的薬は副作用がそれほどないのではないかとわかっていましたが、薬によっては心毒性が出現し、なかにはかなり程度のひどい症状が出現するものがあります。しかも抗がん剤と併用することで、さらにこのような副作用が強くなることで、従来の抗がん剤とはあまり変わらないように思ひます。むしろ副作用の種類が変わってきただけで、ある程度の副作用管理は必要ですので、そういった副作用管理に慣れて、しっかり使っていく必要があります。けっして副作用がなくなったというわけではないと思ひます。

加藤 がんが専門でない先生ががいらっしゃるので、多少古い話に戻らせていただきたいと思ひますが……。

真にがん細胞特異性を持つ抗がん剤があるかということ、これは、いまもってなにもないといえます。そも

そも抗がん剤の歴史を考えると、最初に世に出たのはnitrogen mustardで、これは第一次世界大戦のときにプロシア軍が使ったイペリット毒ガスの誘導体です。要するに、がん化学療法には毒を持って毒を制するという宿命の歴史があって、そのしからみから、いまも脱却できないと思ひます。

抗がん剤は“毒”であるという前提に立てば、固形がんに対してはつぎのような抗がん剤の体内配送手順が求められます。

まず最初に、抗がん剤が病巣あるいはがん臓器の血管床に局限して分布されることで、それはarea targetingあるいはfirst order targetingと称される第1段階です。

つぎは、その血管床にある抗がん剤が間質の中に入ってがん細胞のほうに速やかに移動してほしい、これをintrastromalまたはsecond order targetingといひます。

そして最後に、がん細胞の膜を滞りなく透過してほしい。これがintracellular targetingまたはthird order targetingとなります。抗がん剤の理想的なdeliveryは、このような手順ではないと思ひます。

松村 それは本質だと思ひます。加藤 このようなtargetingの手順を例え話にすると、つぎようになります。

残虐非道なテロ首謀者に立ち向かう場合、ピストルかナイフか自動小銃か武器を選ぶのも大事ですが、それよりもまずはその居住国に潜入しなければいけないわけです。つぎは建物の中に、そして部屋の中に無事潜入できたら、初めて身につけた武器を使うことができるわけです。

最終的なthird order targetingには分子レベルの工夫が必要でしょうが、少なくとも最初のarea targetingについては臨床家でも挑戦できる余

地があります。そういうことで、松村先生のグループはリビオドールをキャリアにし、私はマイクロカプセルをキャリアにしました。選択的動脈カテーテルでキャリアを腫瘍血管床に集積させ、それから内部の抗がん剤が溶出するという仕組みです。

私はハイブリッドマイクロカプセルというアイデアを持っていました。腫瘍血管床にとどまったマイクロカプセルの中に molecular targeting をするような薬を入れておけば、間質内ではがん細胞に取り込まれやすいと考えたわけです。実際はアイデア止まりになってしまいました。

抗がん剤マイクロカプセルを用いた経動脈化学塞栓療法は、内外で2,000例以上の症例に使われ、うち1,000例ほどの集計成績は論文として報告しました。問題は、松村先生たちも苦労したと思いますが、X線透視下の選択的動脈カテーテル法という注入技術が必要なことです。どこでもやれるとは限りません。

そこで考えたのは磁気誘導法です。磁気応答型のマイクロカプセルをつくって、動物実験ではかなりいい線を開きました。ただ臨床応用となると、リアモーターカーの開発に匹敵するような莫大な研究費がいるようで、一大学人の手に余る仕事になるため、20何年間も空白の時間が過ぎ去ってしまいました。

さて、濱口先生にお聞きしたいのですが、molecular targeting の agent がたくさん出てきて興味を集めていますが、期待通りの効果が上がっているのでしょうか。

濱口 おそらく分子標的薬のイマチニブが有効な慢性骨髄白血病とかGIST(gastrointestinal stromal tumor)のようなものは、比較的単純な構図でがん化していると思うのですが、その他の固形がんに関して

はさまざまな遺伝子が壊れたりしているんで、一つの分子標的薬ですべてを制御するのは難しいと思うんです。よって、それ以外の多くのがんの場合はなかなか難しいと思います。加藤先生が言われましたように、標準治療薬がなかった腎臓がんが、最近、血管新生阻害薬で治療できるという話になっていますが、そのようながん腫が劇的に増えているわけではないようですし、まだまだこれから検討していかねばならないことはたくさんあると思います。

松村 確かに数年前のアメリカ臨床腫瘍学会で、腎臓がんで近年、初めて phase III で survival benefit が出たということで、あれはソラフェニブのほうですか。

加藤 そうですね。

松村 実際の臨床現場での位置づけというか、どうなのでしょう。すでに日本でも浸透していると思いますが。

加藤 日本では保険適用になっているのですか？

松村 なっています。

加藤 えらく早いんですね。どういうベクトルが働いてそうなったのかわかりませんが、New England Journal of Medicine で survival の延長が報告されましたが、たかだか2、3ヵ月です。

松村 そうです。

加藤 将来に希望を持たせる研究ということは否定しませんが、2ヵ月程度の生存延長が果たしてどのような意義があるのでしょうか。

患者の立場からみると、毎月の薬剤費が30~40万円で年間400~500万円、しかも副作用がけっこう強いんです。それに耐えて2ヵ月の余命延長ですね、それが市販薬として認可されていることが理解に苦しむところです。

松村 加藤先生としては、ちょっ

と異様に早いんじゃないかと。

加藤 コントロールグループの平均余命が12ヵ月で、それが20ヵ月とか30ヵ月になり、それで保険適用薬になるのなら納得できるのですが。

坂本 私は門外漢ですが、ソラフェニブはどういう薬ですか？

松村 いわゆるチロシキナーゼインヒビターです。マルチプルのです。

坂本 それで、ソラフェニブは study としては2ヵ月だけでも延命効果があるのですか？

松村 ええ、Phase III でそれは証明されています。それまで、実際のところ腎臓がんの治療というのは、先ほど加藤先生がおっしゃいましたが、薬物治療は best supportive care とあまり変わらないという現状がありました。実際、われわれが臨床で腫瘍内科をやっていたときも、腎臓がんという治療法があまり見当たらないという現状のなかで出てきたのです。ただ、あまりにも宣伝が……。

坂本 イレッサのときもそうでした。大騒ぎになりましたが。

松村 そうですね。あれも夢の薬で大騒ぎしたのですが。

坂本 保険適用になってるからみんながわーっと使ったけれど、実は副作用でたくさんの方が亡くなるという状況で、なにか拙速な感じが……。

松村 イレッサの場合は、現状として、世界的にはどうですかね。日本で限って使っている感じがします。

濱口 そうですね。EGFR に変異のある患者さんに効くということで、ある程度個別化されつつあるということだと思います。

坂本 カスタマイズして使う分にはいいということですね。

松村 日本ではね、分子標的薬であろうとも、やはり抗がん剤と違う、むしろ臨床的に対応が難しい、出血とか間質性肺炎とかそういう副作用が歴然としてあるので、やはり副作用がない薬とはいえません。延命効果に関しても、ある特殊な遺伝的な腫瘍を除いて一般的ながんにおいては、それほどの延命効果を単一の薬剤でもたらしているわけではないという問題点があったと思います。したがって、将来的にこういったものを DDS 化するべきであろうと思いますが……。

坂本 現状ではどうなのでしょう。Area targeting は、多分 surgical なものとの組み合わせとか、particle のカプセルの組み合わせとかで、ある程度はできていますが、その先の targeting は、実際、臨床ではまだできてないという段階なのですか？

松村 その先とおっしゃると？

坂本 血管から細胞まで到達する secondary targeting とか……。

松村 加藤先生もおっしゃいましたが、ほとんどやっていないと思います。少なくとも分子標的薬を研究している人たちは、まず細胞に入りますから、“Cell” という雑誌に載せようと思って細胞の中に入らね、DNA を抽出してきてリン酸がどうのこうのって、スライドをつくるときに矢印でもって、いろいろここがこう効いて、こう阻害して、なにがわかってきたかという、ますますわからなくなってきたというのが現場の基礎医学者の意見です。

ただ、われわれはもうちょっと単純化して、シャーレの中でがん細胞をやっつけようと思ったら簡単にできます。ところが、先ほど加藤先生もおっしゃいましたが、人間のがんで、将来転移してしまっただけに巣をつくるかわからない、ではどうやって到達するかは、おそろし

いほど考えられていない、到達したあとも、どうつぎに間質について、その後実際のがん細胞を攻撃するためにはどうしたらいいのかというのは、おそろしいほど研究が少なかったと思います。それは、私の予想ですが、がんの世界ではいまからこういった研究が実学として出てくるのだろうと思います。

さて、がんの領域で話してきましたので、ほかの領域でも DDS がこういうような考え方で研究あるいは開発ができるということ、みなさん非常に知りたがっていると思います。炎症学とか感染症とかでやっておられる先生もいますが、循環器という領域で、南野先生にお話しただきたいと思います。

南野 少し DDS のことから反れるのですが、先ほど話題になった分子標的薬の多くが、心毒性を有することが明らかになっています。私は DDS に関する研究と並んで蛋白質の品質管理障害と心不全の関連を検討しています。分子標的薬が心筋細胞の蛋白質品質管理機構の障害を引き起こし、心毒性出現のメカニズムの一つになっている可能性があります。したがって、今後、循環器内科医とがんの臨床家医がもっと連絡しないといけないと思います。たとえば、定期的に循環器専門医ががんの治療を受けている人の心臓の評価をする、そのようなシステムづくりがものすごく大事なのではないかと考えています。

松村 大事ですよ。実際 phase I のときに心電図をモニターしながらやるのですが、循環器の先生が絶対必要です。

南野 心電図は必要最小限であり、その他の指標も用いて発症を予想できないかということまで積極的に関わっていくことが大事だと思っています。厚生労働省のデータ

では、がんで亡くなる方が 1/3、循環器領域で亡くなる方が 1/3、その他が 1/3 ということになっています。松村先生もおっしゃったように、DDS の応用は、がんの領域に限られて、循環器領域に対しては応用はほとんどなされていないと思います。

私たちは、心筋虚血再灌流障害のメカニズム解明など基礎的な検討をしています。そのなかで、ヌクレオシドの一つでありますアデノシンが心保護作用を有することを、大型動物のレベルまでは非常にクリアに示すことができました。実際、アメリカの施設を中心とした大規模臨床試験が急性心筋梗塞の患者さんを対象に行われました。アデノシンの投与にて心筋梗塞サイズは軽減されたのですが、同時に血圧低下の副作用も出現し、広く臨床応用はされていません。実験でいくらいデータが出て、実臨床への応用の段階で少し壁があるということをや々考えていました。

このようなことを考えているときに、松村先生たちが見つけた血管透過性のことや EPR 効果のことを知りました。私たちは心筋梗塞の病態はよく勉強していましたから、心筋梗塞の部位もしくはその周辺部位の血管透過性が非常に高まっているという報告を知っていました。そうしますと、ものすごく単純な発想ですが、がんは血管の内皮の発達が未熟でリソソームが入ってくる。一方、心筋梗塞の場合は、物理的に内皮細胞が破綻しているため血管透過性の亢進や EPR 効果が期待でき、リソソームが心筋梗塞に適用になるのではないかと考え研究を開始しました。

図 1 はラットの心臓の輪切り像です。蛍光ラベルしたリソソームを静脈内投与しますと、最下段の TTC

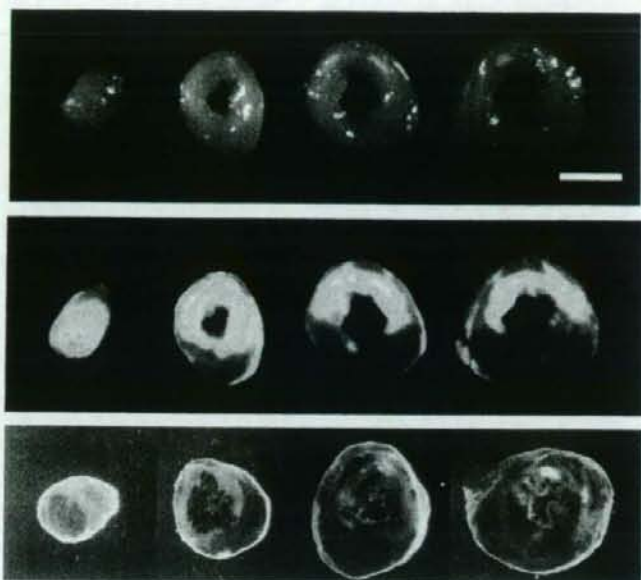


図1 リポソームの心筋梗塞部位への集積 (南野)
Bar: 1cm

染色陽性である心筋梗塞部位に一致してリポソームが著明に集積することを見いだしました(図1)。ただ、私たちは心筋梗塞の病態評価に精通していますが、薬剤や遺伝子をリポソームに封入する技術やその体内動態の評価については、まったくの素人です。

そこで、異分野の連携を通して研究を進めています。特に静岡県立大学薬学部の奥直人先生、浅井知浩先生や、大阪大学産業科学研究所の黒田俊一先生、ならびに企業とタイアップしながら研究を進めていっている状況です。実際、先ほどの心保護作用を有するアデノシンのリポソーム化を行っていただきました。アデノシンのリポソーム化によりアデノシンの血管弛緩作用による血圧低下という副作用を軽減し、心保護作用の増強を認めました。本当に偶然ですが、その論文が今朝(2008年11月6日)アクセプトされたとメールがきておりました。

加藤 どのジャーナルに載るのですか？

南野 “Journal of the American College of Cardiology” という循環器領域の論文です。

松村 すばらしいですね、おめでとうございます。

南野 ありがとうございます。一つのきっかけにしたいと思っています。

加藤 ちなみに南野先生、そのアデノシンリポソームは、先生がたが世界に先がけて使われたのですか。

南野 はい。

松村 DDSの臨床展開という意味では非常に大きな業績だと思います。ますますこれを発展させていきたいです。いま、南野先生のお話で、私はどちらかというEPR効果というよりも、血管透過についてずっとやっていました。釈迦に説法ですが、内因系凝固と外因系凝固があり、内因系凝固は最終的にキニンという血管透過層をつくり出すの

ですが、その最初のトリガーはHageman factor、内因系凝固因子の12番です。これは、われわれが見いだしたのですが、同時にDvorakという人がVPF(血管透過性因子)が血管透過に関わっていると、これは後々VEGFと同じものであることがわかりましたが、つい最近、いわゆるtissue factor、外因系凝固のトリガーがVEGFの産生を増強させるという論文が出てきました。すなわち、内因系凝固であろうが外因系凝固であろうが、腫瘍血管透過性亢進に関わってきます。しかし、いまの南野先生のお話ですと、凝固系が起こったら血管透過が起こってくるというのは、これは必然的なものであろうと思います。

もう一つ、凝固が出てきましたので、がんとの関係を話しますと、昨日もある講演会でお話したのですが、1800年代の消化器外科医にフランスのトゥロソーという人がいて、この人はがんの末期の患者がかなりの頻度で手足が腫れる、つまり血栓が起これるということを最初に文章化しました。トゥロソーはそういう臨床研究をやっていましたが、ある日、彼のお弟子さんのピーターという人に「I'm lossed」、いま失望のどん底にいるという手紙を書いて、なぜかという自分の手足が腫れてきたと、そういった手紙が残っているのだそうです。彼は半年後胃がんで死んでしまう。これは全部本当のストーリーで、つまり、がんと凝固異常は前から知られていると、現時点において、脳腫瘍とか膀胱がんなどで有意に深部静脈血栓を起こす人が多いことで、がんと凝固系・循環器系は、こういったところでつながっているということ、少し強調したいと思います。

南野 モデルについて、マウスはコストや維持の面では大変ありがた

いのですが、詳細な解析というやや難があります。たとえば、私たちはマウス、ラット、イヌなどの動物種を扱っていますが、ラット、イヌはどんな感じですか？

松村 想像ですが、マウスとヒトというのはかなり遺伝的に違っています。むしろ大動物にいくほど人間に近いので、その辺のところはいまは余裕がなくて、まったくやっていませんが、南野先生のご意見どおり、ラットやイヌでちょっとやってみるべきかなと、おそらくクロスすると思います。

もう一つ、非常に重要な点だと思えますが、急性期の脳梗塞や心筋梗塞では、梗塞部位を風船療法などで開通させることがなんでもそうですけど第一義的で、tissue plasminogen activator とかの薬物がありますが、薬物的なことではこれをやりますよね、いま現在、リポソームアデノシンは、どういった時期にやったら効果があるのでしょうか。

南野 心筋梗塞作製後再灌流直前に投与しています。心筋梗塞の治療として重要なことは、いま松村先生がおっしゃったように二つです。

一つは、詰まった血管を出来るだけ早期に再灌流する。つぎに、再灌流直後は生き残ってる心筋がたくさんいるのです。全部が死んでいるわけではない。もちろん血管閉塞のため壊死に陥ってしまった心筋もありますが、その周りには瀕死の心筋も多く存在します。その部分に対する治療法がないのです。この実験系は臨床応用を念頭においています。心筋梗塞の患者さんが来られてカテーテル検査が開始されるまで30分~1時間ぐらいかかります。その間にリポソーム化アデノシンを先行投与しておく。風船療法にて血流を再開すると同時に心筋梗塞部位にリポソーム化アデノシンが到達し、心保

護効果が期待できます。

加藤 南野先生がおっしゃるように、心筋梗塞のモデルをつくと同時に治療するというのは意味がないわけで、臨床現場では発症から治療までには2~3時間のタイムラグがあるわけです。

松村 理屈が合って薬剤的なGMP(good manufacturing practice)、GLP(good laboratory practice)対応が、近い将来、企業とドッキングして、それから爾々とGCP(good clinical practice)対応でやっていけば、効果的な治療薬剤が早く世に出るような気がします。

南野 いま、ある企業にてfeasibility試験の実施予定です。それでうまくいくと、社内での創業シーズ候補になることが期待できます。企業の協力があれば心強いです。

加藤 早くやっていただきたいですね。このなかでは私が最初にその恩恵を受けるかもしれません。それともう一つ、エリスロポエチンはいろいろな分野でかなり使われています。泌尿器科関係では慢性腎不全の透析患者に日常的に使われており、手術用の自己血採血にもエリスロポエチンを投与しますが、リポソーム化によってcost benefitを図ることが可能ではないでしょうか。

松村 現実問題、エリスロポエチンのDDS製剤として、ポリエチレングリコール付加剤などがすでにありますね。

それでは、循環器領域から今度は坂本先生の耳鼻科領域では是非お話をお願いします。

坂本 私たちのメーンのtargetは難聴です。難聴をtargetにすると、抗がん剤でもそうですし、心臓でもそうですが、疾患がfatalですが、こちらのはfatalではない、耳が聞こえなくなると死なないという

ことがあるので、多分どの業界のかたも割と及び腰ってところがあります。

松村 いやいや、私、言っときますけど、左耳完璧にdeafなんです。ですから、学会のときなどすごく聞きにくいときがあります。左耳を聞こえるようにしてもらえたらという個人的な意見があります。

坂本 さまざまな方法でなんとか難聴を治せないかと考えますが、もちろんそれ自体が難しいこともあります。ただ、この5人のメンバーのなかでも難聴のかたがおられて、高齢者は確実に難聴が進んでいくわけで、本当のマーケットはすごく広いはずですが、なかなか脚光を浴びない。脚光を浴びないといっても“感覚器の10年”とか、今年(2008年)、水島裕先生が亡くなられましたが、一生懸命推進しておられて、当科も大分応援していただいたのですが、実際のところアウトプットまでできていないところがあります。

ネタとしてはいろいろあります。たとえば、当科では、いま臨床試験を行っているハイドロジェルにIGF-1(インスリン様成長因子-1)を合わせて内耳にdrug deliveryというか、prolonged releaseで投与する方法をやっていますが、それ以外にいまどれだけの臨床試験が登録ベースでやられているのか調べましたが、日本のUMINとアメリカのClinical Trial.govを見て、interventionで難聴をtargetにしているのは四つしかない。そのうちの一つはterminateになっている。多分完速でぎずに終わっているのです。ですから正直全然ないのです。

いままで使われていた薬もステロイドの全身投与ぐらいいです。それ以外にも、たとえば鼓室内投与はするのですが、いいのかわるいのか

よくわからないというぐらいのものしか出てきていけませんので、ほとんど手つかずの世界です。それは多分耳鼻科のほうにも責任があると思います。基礎研究が全然足りてない。それから、本当はマーケットが大きいのですが、そのアピールができていないというのは大きいです。また診断技術が進んでない。内耳の難聴といっても target の細胞はいろいろあって、有毛細胞は有名で、そういうところも target なのですが、それだけではなくて一次感覚ニューロンの障害、内耳の恒常性を維持していく血管束という隔壁の部分の異常もあるはずで、そういうのを詳細に診断する方法が全然ありません。できればそういうところもだれかがやらないといけないのですが、かなり停滞してる状態です。

そこで、drug delivery ですが、発生学とか遺伝子の導入なども含めて、たとえば growth factor の導入なども含めて、動物実験ベースで効きそうなものはありますのでいろいろ試したいのですが、内耳にもものをもっていく方法があまりないので、原因はいくつかありますが、まず内耳、蝸牛がすごく硬い骨胞に囲まれていて、あまり blood supply がない。AICA (前下小脳動脈) の枝の細い蝸牛動脈があって、それだけなんです。それから blood brain barrier と同じような blood cochlea barrier というのがあって、どういう実態のものかさっぱりわかっていないのですが、なかなか薬物が通らない。

そういうことがあるので、どうやって全身投与のものが内耳までいくのかさっぱりわかっていないというところ。それから実質があまりない、ほとんど液体の臓器なので、ほかの実質臓器で、たとえば血管から透過してという知識が全然応

用できないという問題にあって、そういうところでもっと研究する population が増えないといけないと思います。それでも内耳障害、突発性難聴など起こったときに、多少の炎症細胞浸潤があることはわかっていますので、それを応用したい。それから骨髄由来の細胞が蝸牛にもしばらくいて、リサイクルされる形になるというのが、当科のデータでもありますので、そういうのを利用して細胞をピークルにしたような drug delivery も可能性はあります。

当科でいまやっているのは、蝸牛の骨胞の中で1カ所だけ膜で閉鎖されている部分があって、それは正円窓膜といいますが、割と薄い膜です。鼓膜切開、鼓膜を切るだけで、上手にやればそこにアクセスできますので、そこにもものを置いて diffusion で中に入っていくという方法が、いま臨床にもっていきつつある技術のメインです。

実際、それで割といろんなお薬が入ります。先ほどの IGF-1 もそうですし、私がつぎに考えているのはリドカインによる耳鳴り治療です。リドカインは耳鳴りを抑えるといわれていますので、それを蝸牛に入れることはできないか。普通に鼓室にリドカインを注入すると、効くのですが、内耳麻酔でものすごくめまいがするので、実質使えない。私が考えるまでもなく drug delivery の方法を使って低濃度で徐放するものをだれかがつくってくれてたら、きっとできたはずと思いますが、少なくともいままではされていません。

松村 ゆっくりというのは、徐放的な薬剤をそこに入れたら……。

坂本 そうです。置けばいい、すごく単純です。あまりたくさんの population がいないところで臨床的なアウトプットを出して、これ使えますというようなデータを出さない

ことにはだれも寄ってきてくれない。それも fatal なものが相手ではないので、死ぬかもしれないような方法はもちろん使えないわけで、極力ハードルを低くすることが、私たちのいまのところのマストだと、GMP 基準も満たせといわれるわけですし、あまり複雑なものをつくっても人に証拠を示せないのです。ですから、私がリドカインで使っているのは PLGA (ポリ乳酸・グリコル酸共重合体)、吸収系です。PLGA とリドカイン。リドカインは循環器の先生がたはなんぼでも使っている薬ですから、人体に入れてわるいわけではない。

加藤 PLGA とリドカインをどうするのですか？

坂本 Oil-in-Water 法で、particle 化して置くだけで2週間ぐらいは徐放されていますので、それを置いて、言うのが恥ずかしいぐらいシンプルな方法です。

加藤 いわゆるデポ製剤のようですが。

坂本 ポリマーになるときにエンカプセルしてるだけという、それだけです。

松村 あれは完全にエンカプセルされなくたって、emulsion なんていうのは本当のカプセルではないです。それでもある程度、徐放効果はあるみたいです。

坂本 はい、ほかにもきつという手はあると思いますが、なぜそれをわざわざ選ぶかということ、臨床へ向けてのハードルを低くしないとイケないというところをマストだと思ってるからです。

松村 その治療をやったあと、何回も繰り返してやらないということにはなりますか？

坂本 なると思います。ただ、いま鼓室内に普通に液体のリドカインを注入して、3~4時間、入院が必

要かもしれないぐらいの激しい嘔吐を伴うめまいがつづくのです。それでいて、鼓室内の液体は、1回嘔下するとほとんど排出されてしまいますので、それで治療効果終わりということになるので、それではだれも飛びついてくれないのです。リドカインがきっちり効いていれば、テンポラリーですが、聴力は少し低下するかもしれないといわれています。しかし、いままでの報告で、リドカインを鼓室内に入れたという報告もありますが、それで少なくとも後に残るほどの難聴は起こってきません。

松村 確かに循環器疾患とがん疾患はそのまま死に直結しますが、健康な人が子どものときから死ぬまで何10年と、私みたいに左耳が全然聞こえないとか、耳鳴りに悩まされるとか、むしろ大変な問題です。

坂本 そうなんです。死なないってことは、死ぬまでずっとということでもあります。

松村 QOLという意味で問題です。私の友達で喘息の研究をやっている人が、「おまえ、がんなんかいままからやったってしょうがないんだ」と、「この世に生まれてから死ぬまで悩まされる喘息なんかは、やっぱり最初に解決しないとだめだな」と、ちょっと極端な話ですけど、そのたぐいだと思います。しかし非常に重要な点であって、まずはとっかかりとして、単純な剤形かもしれませんが、まず耳鳴りでこういうDDS製剤が効いて、そこから突破口でどんどん発展していっただければと思います。

坂本 はい、できるだけpopulationを多くしないと、研究が進まないと思っています。

松村 確かに、それは厚生労働省的にもそうです。あるpopulationがあって、そこをどうQOLを高め

ることができるかというのはやっぱり必要です。

もう1回ちょっと難聴のほうに、自分の個人的なことに戻りますけど、左耳が生まれつき(?)聞こえないので、聴覚検査をしていただきました。この検査は……。

坂本 おでこか耳の後ろとかに振動子を当てて。

松村 「これはどうにもなりません」と言われたのですが。

坂本 多分内耳の難聴ですね。伝音難聴といって、骨がついてないとか穴があいてるとかでしたら手術で治せるのですが、内耳以降だったら治せない。

松村 DDS学会にはマテリアル工学の人、再生工学の人がいて、骨の再生とかにどんどん傾いている人たちがいっぱいいます。そういった再生医療をそういうところにもってこることが大切だと思いますが……。

坂本 はい、それは、たとえば手術でアプローチできる難聴に関して、骨の技術を応用することができ、実は人工耳小骨というのはアバセラムですすでに市販化されています。私も手術で使いますが、どうしても排出されることが、ある確率で起こります。

松村 排出されるというのは、吸収されるということですか？

坂本 どのように動くかといえますと、蝸牛の入り口の振動するところがあるのですが、そこにアバセラムを立てて、立てたものの反対側が鼓膜に当たっている。鼓膜の振動がアバセラムを振動させて蝸牛内を振動させる。コルメラという使い方が、そういうものを置きます。単純に考えますと硬いもの方がいいだろうと。もちろん、人の耳小骨は歯につぐぐらい硬い骨です。耳小骨が使えればそれをドリルで削って整形して、間に挟んでするのですが、

無理ならアバセラムを使います。

アバセラムですと、鼓膜に当たっている側が、鼓膜がどうしても柔らかいもので異物反応が引き起こされる場合があるようで、鼓膜のところ穴があいてアバセラムが排出されて聞こえなくなることが、ある確率で起こるので、嫌って使わない先生もずいぶんいます。そういう異物反応を低下させる方法ができればいいのですが。

松村 マテリアルの人たちは、たとえば東京女子医科大学の岡野光夫先生たちは、自分の細胞で口腔内膜や角膜をつくったりとか、あるいは東京大学の片岡一則先生は自分の細胞で骨をつくったりとか、いまやっておられますので、自分の細胞でそういった耳小骨などをつくってそれを埋め込むという、いわゆる再生みたいなことはどうですか？

坂本 耳の手術はたいがい待機できる手術ですので、多少時間がかかってもかまいません。そういう意味では適応はありうると思います。つくらないといけない骨がとても硬い骨で、軟骨で代用する場合もあるので絶対硬くないといけないかという、そうでもないのですが、ある程度の硬さが無いといけない、それから安定してないといけないという必要があって、その場で形に合わせて削りたいというものです。

加藤 手術場での微細加工が必要なのですね。

坂本 そうなんです。ドリルでその場で顕微鏡で見ながら細工して、大きさを合わせて入れますので、そういうものに耐えるだけのものができれば、排出の問題は解決されると思います。

松村 聞いているだけで難しそうですね。Microsurgeryですね、きっと。

坂本 はい、マイクロでやりま

す。

加藤 難聴とか耳鳴りの研究で、動物実験はまず不可能ですね。

坂本 いや、やります、というか、動物でしか示せないこともずいぶんあります。われわれにとってはマウスとラットとモルモットが割と使いやすい大きさですが、モルモットが使いやすいです。

加藤 難聴や耳鳴りの実験モデルはあるのですか？

坂本 あります。たとえば、アミノグリコシド系の抗生剤が耳毒性がかなり強いので、これを使ったりします。また、騒音難聴でモデルをつくったりします。抗がん剤でシスプラチンは耳毒性がけっこう有名ですので……。

松村 2ヵ月すればだいたい末梢神経障害が起こってきます。

坂本 シスプラチンは、ラセン神経節の一次聴覚ニューロンを強く障害し、有毛細胞も障害します。それを、サルに使っています。DDSとは関係ないのですが、細胞移植という方法も……。

加藤 先生、このDDS学会は再生医療も大きな比重を占めています。

坂本 そうですね、ではかまわないですね。一応 spiral ganglion、一次聴覚ニューロンのところの細胞が欠落しているというのに対して、stem cell からニューラルな細胞に induce した細胞を入れるということをやっています。それはげげば類ではそれなりにデータがあって、サルでも5例ぐらいはやっています。

松村 神経は再生できるのですか？

坂本 それがどういうモードで再生してるのかが、ちょっと追求しきれていないのです。というのは、もちろん植えた細胞が十分にニューライトを延ばして、バイポーラな神経

なので末梢と中枢と両側にシナプスをつくってれば完璧なのですが、そこがトレースがなかなか難しくできてない。そうではなくて、なにか trophic support みたいなことをしているのかもしれませんが。

松村 先日のがん学会で、京都大学の山中伸弥先生より iPS 細胞のお話がありました。脊髄損傷の患者さんが、山中先生のその研究の話をたびたび聞いているそうです。少しわからないのは、たとえば高速道路のインターチェンジがざっと壊れたとします。以前は柏方面から上野に行ったり銀座に行ったりできていた。言いたいのは、脊髄損傷は、がちゃっと壊れるわけでしょ。そこを万能細胞で治すと、そこへ神経も増殖させる。たとえば、すごい熱い物を手で触って、本当は手が反射しないで足が反射するとか、こういうことって起きないのですか。

坂本 Mis-direction ですね、ありえます。

松村 ですから、すごい発見ですが、脊髄損傷の人が聞くと、「えっ？」と、少し違和感を感じました。

坂本 脊髄損傷では、結局、損傷部位にはなにがあるかといいますと、ニューロンの本体はないわけですね。ファイバーが伸びている。あとはそこにグリアがあります。ファイバーがあってグリアがあるところに損傷が起こっているときに、細胞をその場に足してやっとなにが起こるかということ、神経があってもしょうがないわけですね。慶應大学の岡野栄之先生はすごく頑張っておられて、それなりの結果が出てる場合もあるみたいですが、それがどのようにして functional な改善をもたらしているのかは、いつまでたっても解決されていない。いったいその細胞がな

にをしたのか、そこにある細胞で、こここのファイバーをバイパスなんていうことは、いままで知られていないわけで、そんなことがあるのかとみんな思っています。

松村 なるほど。その辺は、そのような単純な疑問に関してはまだわからない。

坂本 はい、答えられていないのです。

加藤 iPS 細胞や ES 細胞を脊髄損傷の部位に移植した場合はどうなるのでしょうか。

坂本 iPS 細胞なり stem cell みたいなものをそこに入れた場合ですか。ある一定の期間はそこに細胞があります。それがどういう細胞になっているかということ、グリアは一つあります。ニューロンになっているかというのは、よくわからないです。

松村 耳鼻科系でも DDS の応用がもし成功したら非常に恩恵を被る人が多いということはわかりました。是非頑張ってくださいと思います。こういうことは、やはり声を荒げて、予算立てしてサポートしないとだめですね。

将来展望

松村 個人的にはおもしろい話をがん領域以外の先生がたにお聞きして、すごくためになりました。

それでは、各先生がたに DDS 製剤の実用化への問題点および将来展望を語っていただければと思います。

濱口先生は、実際、DDS 製剤の治験を現場でやっておられて苦労されている点があると思いますが、それを踏まえて、将来 DDS をどのように発展させたいというのがありましたらお願いします。

濱口 抗がん剤を実用化するために臨床試験に関わってきたのです

が、まずは臨床試験には第Ⅰ～Ⅲ相試験とありますが、第Ⅰ相試験で、副作用をみながらその薬剤の至適投与量を決め、第Ⅱ相試験で、あるがん腫における有効性を評価する。そこで promising ということになる。最終的には第Ⅲ相試験で、標準治療とくらべてなんらかの benefit があるだろうか。一番いいのは生存期間が延びるということですが、それ以外にも DDS 製剤で副作用が軽減できるとか利便性があるということを示すことができれば、少なくとも標準治療とくらべて効果が同等以上であることが示されれば、その後の標準治療になりうると考えられています。

そのような臨床試験を最終的には行い、有用性を示さなければならぬ。ここで一番難しいのは、臨床試験をする場合に、非劣性試験といいますが、効果は同等でなんらかのメリットがあるということを示すとすると、かなりの症例数を集めなければいけない。第Ⅲ相試験であれば、おそらく 500～1,000 例の規模の臨床試験が必要になってきます。また、現在、タキソール内包ミセルの臨床試験などが行われていますが、最近ではアブラキサンのようなアルブミン結合型の製剤やリポソームなど、さまざまな剤形のもので出てきていますので、そういったものと比較するために臨床試験を行おうと思うと、さらに大規模な試験が必要になってきます。そういうところでも効率がよく結果を出していくか、しかもなるべく短時間で世に薬剤を出すことが重要ですので、いかにデザインするかが非常に重要だと思います。

先ほど分子標的薬という話もありましたが、臨床医の多くは分子標的薬の開発にどうしても興味を持っているものから、DDS 製剤での

臨床試験のことで協力してくれるかたが、なかなか少ない現状です。日本だけでなくグローバルも踏まえて、出来るだけ早くこういった製剤の臨床試験を打ち出していくところが、重要なことだと思っています。

松村 いまアブラキサンの話がありました。これも一種の DDS 製剤です。これは phaseⅢ の段階で survival ではなくて、なんと response rate でやっていました。これは FDA がこういったものに関して早く承認させようとする姿勢だと思えますが、日本でもこういった動きを推すべきだと思いますが……。

濱口 そのとおりだと思います。アブラキサン投与では、タキソール投与の前投薬として必要となるアレルギー予防のための抗ヒスタミン薬やステロイドを使わずに済みます。また、高度な好中球減少症の頻度が減るなど、副作用がタキソールにくらべて軽減することが示され、あくまでもタキソールという効果がわかっているものをアルブミンに結合した薬剤ですから、おそらくレスポンスもある程度は期待できる。そういうことで奏効率を primary endpoint においた試験が成り立ったのだと思います。

よって、そういうところを日本の厚生労働省にもしっかりとアピールをして、いち早く承認可能なデザインで試験ができるようにしていきたいと思っています。

松村 タキソールミセル体も、

濱口 ミセル製剤もです。いま、おそらく日本の場合に、胃がん、大腸がんのようなメジャーながん腫ですと、臨床第Ⅲ相試験でしっかり survival benefit を示せという話がありますが、こういう DDS 製剤に関しては、海外のアブラキサンのような開発の仕方があることをしっか

りアピールしていきたいと思っています。

坂本 Target になっているのは腺がんが主です。耳鼻科領域でいうと、一番多いのは SCC (扁平上皮がん) です。SCC に対する抗がん剤治療という、私が研修医になったところから全然変わってなくて、シスプラチン+5-FU です。なにが新しい動きはないのでしょうか。

濱口 頭頸部がんに関してはある程度可能性がわかっていますので、先ほどのセツキシマブのような抗 EGFR 抗体も臨床応用に入っていますし、アブラキサン、タキソールも、この領域で臨床試験が行われてきている状況です。そういう意味では SCC でも頭頸部領域の治療は進んでいると思っています。

坂本 頭頸部で手術するとえらいことになってしまうのが、縮小手術ができるだけでも大きいですね。

加藤 頭頸部の場合は、局所投与も比較的やりやすい環境です。

坂本 歴史的にも上顎がんに対する動注はすごく長くやられてきたと思います。

松村 現在も動注療法は確かやられています。

坂本 はい、上顎がんに対しては、治療方法の揺れが大きいといえますか、縮小手術というようにして時代と、なんでも extensive にとるとい時代とか、どうしてもいつたりきたりです。いまはどちらかというと extensive ですかね。Skull base surgery をやってもとりま

す。

松村 では南野先生、いわゆる基礎的な研究段階としての製剤ができた。今後おそらく GMP 対応、GLP 対応と上っていかれると思います。その辺のところについて、将来展望も含めてお話をお願いします。

南野 心筋梗塞に対する治療は大

分進んできて、亡くなるかたは10%程度です。そのため薬剤による死亡率や心不全の軽減効果を示すためには、非常に大規模な臨床試験が必要となってきます。製薬会社にとっては大きなリスクとなりなかなか手が出ません。公的なバックアップシステムがほしいです。

もう一つの問題点は特許です。既存の薬剤をDDS化することにより効果の増強が得られたとします。それを大学の特許に持っていくと、特許というのは新規性と進歩性がないとだめだと指摘されます。効果が増強されることは進歩性につながりますが、新規性がないということになる。そうすると特許にて保護されないと、いくらよいとわかっていても参入してくる会社がない。ですからもっとデリバリーのシステム自体、すなわち入れ物に新規性を出すか、中身に新規性を出しなさいと、そういうことになるのです。リポソーム化製剤は安全性が高く、しかも早い段階での応用が期待できるにもかかわらず、特許面を考慮するとなかなか開発が進まないこともあります。

松村 特許性はありますか。

南野 先生、それでは大学の知的財産部に言っただけじゃありませんでしょうか(笑)。

坂本 われわれもそうですよ。

南野 個人で維持するか、提供先企業を見つけ出す必要があります。

坂本 PLGA やリドカインもそうですね。

南野 やはり、そうですね……。

坂本 PLGA もリドカインも知られていて、効果も知られている。そこに新規性はないから、そこで特許はとれない。

松村 それを耳鳴りに応用するという。

加藤 使用特許はあるのではないですか？

松村 アメリカはあります。

坂本 それは難しいといわれました。たとえば、その particle をどうやって membrane 上に置くかというテクニカルなところで、あるいは手術技術でという形で特許をとることは可能ですが。

松村 アメリカでしたら確実に可能ですね。日本はまだです。

坂本 ただ、particle 自体でということではできないし、PLGA やリドカインを耳鳴りに使うという治療方法ではとれないです。

松村 そうですね。臨床試験で20億かかるので、それをサポートする企業が……。

南野 ないですよ。

坂本 ですからわれわれが自前でやらざるをえなくなり、そうすると臨床試験を自前で回すのって、非常に大変です。

松村 それは大変ですし、自前の場合はおそらくいろいろいちゃもんもつくでしょうから、phase I までは。

その前に、こういった急性の状況の患者を対象とする phase I というのはどうするのですか、われわれの場合はがんの薬ですので dose up study があります。こういったことに関する容量を決める phase I というのはあるのでしょうか？

南野 あると思います。たとえば、心筋梗塞に使用される血栓溶解薬などは治療効果を検討する前に、出血などの合併症に対する評価が行われると思います……。

松村 初期投与量を決めるのは、なにカルールがあるのですか、アデノシンは一般に使っています。リポソームもドキシルとかでも抗がん剤一般に使っていて、人工赤血球でもなんグラムというように使っています。そういう状況のなかで、phase I からそんな効かないような薬を入

れてもしょうがないかなと、ある程度、どのぐらいの量から入れたらいいかというのが難しそうですね。

南野 難しいと思います。最初は健康なかが対象になると思います。

松村 そうですか。これは健康な人でやってるわけですね。抗がん剤は難しいですね。初期臨床開発の phase I は少なくとも健康人でやる。そして安全域を確かめたあと、recommend を決めて、いざ phase II で患者さんに投与していくと、そういう感じですね。

南野 臨床研究のデザインを専門とする先生がたにコンサルトする必要がありますか。

坂本 私のほうは、走らせているハイドロジェルと IGF-1 は、phase I and II a ということになっていきます。もちろん鼓膜切開は侵襲がありますので、なんらかの患者さんの benefit がいいことには投与は倫理的に認められないので、いきなり患者さんに投与して、投与量はステップアップせずに決め打ちです。実際のところは1回投与で、鼓室はけっこう狭いので入るだけ、入れられるだけということで、1容量で決め打ちになっています。

松村 その決め打ちもいいのですか。最初の人はどうやって決めていたのですか？

坂本 本当にテクニカルに入るだけってことなんです。

松村 なるほど。容量があるから。

坂本 はい。IGF-1 を選んだ理由というのも、オーファンドラッグで IGF-1 を売っていたから IGF-1 なんです。あとは基礎データとしてネズミで難聴に効くというものももちろんあったのですが、製剤としてある。いわれた希釈でこうやったらこのバイアルでできますというので、

実際に入れられる量でというのを決めたという経緯があります。症例数は phase I, IIa で 25 例、いままで 13 例(?)です。近日中に終わりたいと思います。

松村 がん以外のほうが最初のところは難しいところがありそうですね。

坂本 そうですね、倫理の壁があります。

松村 耳鼻科領域は、死とかではなく機能改善ですからね。

南野 阪大病院では、心移植を必要とするような重症心不全患者さんが多数おられます。将来的には、心不全患者を target にした DDS 治療の開発を考えています。心筋梗塞、心筋症、弁膜症などが基礎疾患となって心不全が生じます。心不全は生活の質を下げるのみならず、予後も非常にわるい疾患です。心不全時に特異的な発現増加する分子を検索中です。ただ、急性心筋梗塞の場合、血管透過性が亢進しているのですが、心不全の場合、透過性に変化がないため、直接投与とかカテーテルを使って心臓の筋肉に打ち込むという、そのようなデリバリーに関する工夫が必要になってきます。

もう一つは、イメージングです。不整脈の一つである心房細動の患者さんでは、心臓の中に血の塊ができやすいことが知られています。血栓の可視化に DDS を用いることができますと、抗凝固療法や治療方針の決定に役立つことが期待できます。

松村 イメージングというのは、血栓がある場所をイメージすることって、臨床的にも意義があることですか？

加藤 それはすごく大事です。症状が出る前に把握できればね。

南野 心房細動患者さんでは、経食道エコーや心臓 CT にて心房内血栓が明らかになることがあります。

坂本 CT で血栓そのものの動態が描出されてるのですかね。

南野 大きな血栓ですと明らかにすることがあります。

坂本 かなり速い、すごい高速な CT じゃないとだめですよ。

南野 そうなんです、おっしゃるとおりです。64 例 CT を導入して評価しています。

坂本 ダイナミック CT とか。

南野 心臓内血栓の有無が心房細動治療法の選択に大きく影響を及ぼします。循環器内科医は心房内血栓の有無を簡単に判別する方法を切望しています。

松村 その場合、トレーサーとして抗体とか使う場合に、放射性核種、どのようなものを使えますか。超音波の場合は、たんにいわゆる凝固のものをそのまま写すわけですが……。

加藤 超音波を使うとすれば、いまのところマイクロバブル造影剤の利用ですね。

南野 超音波、核医学、CT、MRI などが候補になると思います。

松村 PET CT とかいうのもありますが。

南野 そうですね。

坂本 解像度がわるいです。

南野 はい、ただ理想を言いますと、ベッドサイドでできるような方法が望ましいですね。

おわりに

松村 本日は目からうろこみたいな話をたくさん聞かせていただいて、DDS 学会の会員の人もすごくためになる座談会ができたと思います。

最後に加藤先生からまとめの話をお願いします。

加藤 これまで DDS というのが、がんが中心だった傾向があります。

確かにがんは、いままも難治疾患の最右翼で、だからこそ DDS が真剣に取り組まなければならない研究テーマです。しかし、過去 30 年間の歩みを見ると、いつも尻をたたかれています。思ったほどの成果が得られず、隘路にさ迷っているような感じがしないでもありません。そのようなとき、今日は循環器科と耳鼻科の先生がたから、DDS と組織再生の技術が効果的に応用できる、あるいはその可能性が高いということを伺い、非常に新鮮な感慨を覚えました。

先生がたが異口同音におっしゃるように、DDS の発展に対しては regulation という障害が立ちふさがっているようです。基礎研究の成果は最終的に臨床に活用されなければなりません。それをどこで踏み切るかが問題になります。安易な臨床応用は禁物で、そのための regulation は不可欠ですが、日本では regulation の運用があまりにも硬直化してるのではないのでしょうか。“清水の境内”から真っ先に飛び降りるのはいつもアメリカとヨーロッパで、日本は常に 2 番手以降に甘んじてきています。そのため日本で生まれた創意工夫が埋もれてしまう例が多々あります。いつまでたっても外側を回るだけで中に入り込めないというジレンマが、先生がたのお話からも伝わってきました。日本が問いかけてられている大きな課題だと思います。

この閉塞状況から抜け出すには、まず行政や研究機関の管理担当者の柔軟な対応がどうしても必要です。前例があるのか、100% 安全か、全責任をとるのか、あるいは新規性に乏しいのではないか、等々と事細かな不毛の審査が延々とつづくようでは、せつかくの研究意欲も萎えてしまいますね。

DDSというのは、臨床現場で患者に早く役に立つ医療技術だといえます。それは、「薬はさじ加減」という言葉に遇ります。薬は一人ひとりの患者さんに応じて量や時間や剤型を日々変えてやると、本来の薬効があらわれるということです。この考え方を近代科学技術で体现しようとするのがDDSだといえなくもありません。したがって、医療現場で患者とともに格闘している医師の声が研究開発的に確に反映するようなシステムがないと、DDSの成果は上がらないと思います。その意味でも、若い臨床系の先生がたに大いに頑張っていたいただきたいと期待しています。

それからもう一つ、研究のpriorityは大切ですが、なんでもかんでもパテントとか企業製品化という尺度で研究成果を評価しがちな昨今の風潮も問題ではないかと思えます。もう少し精神的にゆとりを持って、研究者が純粋に科学に没頭できる社会環境がほしいものです。これにregulationの柔軟な運用が加われば、何百億円という巨額の開発費を使わなくとも、有用な医療技術が臨床現場に提供されるのではないのでしょうか。

医療現場の要望を患者にフィードバックさせることに、私たち臨床医はいままで少しおとなしすぎたように思います。ここにお集まりくださった先生がたには、是非DDSの必要性を声を大きくして訴えていただきたくお願いします。

松村 本日は、貴重なお話をしていただきましてありがとうございます。これを機会にこういった先生がたの研究がきちんとできるように、きちんとしたコミュニティーをつくって予算立てなどもスクラム組んでやっていくみたいなことを、考えないといけないと思います。

もう一つは、一応司会者として最後にまとめさせていただきますと、ほとんど加藤先生におっしゃっていただき、追加ですが、昔、私が築地で臨床をやっていたときは、ちょうど分子標的薬が夢の薬として出始めのころで、飲んだ席ですが、ある分子標的をやっていた人が「あなたはDDSの宗教家だ」と、私は神様扱いだったのです。「いまからがんをどうして治していくんだ」と、いまからは分子標的薬だと大きな声で言ったのです。ところがどっこい、最初に濱口先生からありましたように、けっして夢の薬ではなかった。

濱口先生がおっしゃったように、ある特殊な白血病とかGISTとかには非常にいい。しかし、どうも普通のがんは、私は常日ごろ言ってるのですが、がんは遺伝子病だけと遺伝子がぐちゃぐちゃになった病気であって、一つの分子標的で治すというのは土台無理があると。最近、DDS製剤も欧米のドキシルとかアブラキサンとか、PEG製剤、インターフェロンとか出てき始めて、どうもDDSも臨床で認可されたからまんざらでもないなど、その人が言い始めたのです。すなわち、私は神様から一般人に降格し始めました。

締めとして言いたいことは、臨床で役に立つこと、これが一番重要かと思えます。DDS製剤もそういうことをきちんと臨床で承認される方向に向いていかないと、元気が出ないし、一般化しないことも歴然としています。今日はがんの話が少し多くなりましたが、耳鼻科領域でも循環器でも非常にプロミッシングでありますので、是非DDS製剤が臨床でいつの日か近い将来使われることになるように、一緒にスクラム組んでいけたらと思います。

ありがとうございました。

虚血性心筋障害に対するエリスロポエチンの保護効果

Erythropoietin exerts cardioprotective effects against ischemic insults



南野 哲男

Tetsuo MINAMINO

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学

○心筋梗塞患者の予後改善のためには、心筋梗塞サイズを縮小し、梗塞後心室リモデリングを抑制する必要がある。動物実験にてエリスロポエチン(EPO)はいずれの過程にも作用し、心臓保護効果を呈することが示されている。さらに興味深いことに、EPOの心保護効果は再灌流時投与においても認められることから、臨床応用への期待が大きい。本稿では著者らのデータも含めて、虚血性心筋障害に対するEPOの心保護メカニズムについて述べたい。さらに、現在進行中であるEPOを用いた臨床試験についても紹介したい。



Key word : エリスロポエチン(EPO)、急性心筋梗塞、心室リモデリング、血管内皮前駆細胞、RISK pathway

急性心筋梗塞はいぜん死亡率の高い疾患であり、また、梗塞後心不全は“生活の質の低下”や医療費増大を招くため、心筋梗塞への取組みは循環器医にとって重要な課題である。急性期心筋梗塞治療として、心筋梗塞サイズ縮小を目的とした経皮経管冠動脈形成術などの再灌流療法が施行される。また、慢性期治療としては心臓リモデリング抑制を目的としたレニン-アンジオテンシン系阻害薬やβ遮断薬による内科的治療が行われる。これらの治療戦略は一定の成果を残しつつも、梗塞後心不全をきたす症例は増加する傾向にある。そのため、急性心筋梗塞に対するあらたな治療法の開発が期待されている。

近年、動物実験において、造血サイトカインであるエリスロポエチン(EPO)が心筋梗塞サイズを縮小し、左室リモデリングを抑制することが報告されており、注目されている。また、これらの心保護効果は再灌流時投与においても認められることから、臨床への応用が期待されている。

EPOの心臓保護効果

腎性貧血治療薬として広く臨床応用されているEPOは、赤芽球系細胞の増殖・分化の促進作用ならびにアポトーシス抑制作用を有している¹⁾。興味深いことに、EPO受容体は赤芽球系細胞のみな

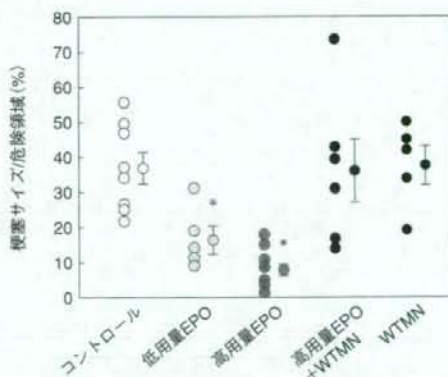


図1 EPOによる急性期心筋梗塞サイズ縮小結果²⁾
EPOは用量依存性に梗塞サイズを縮小する。
*: $p < 0.05$ vs. コントロール。

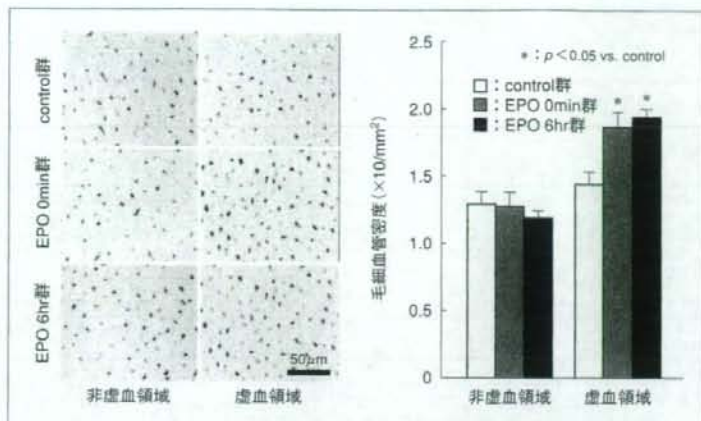


図 2 EPO による虚血領域における毛細血管数の増加¹⁾
左: 組織染色像 (von Will brand 因子), 右: 定量データ.

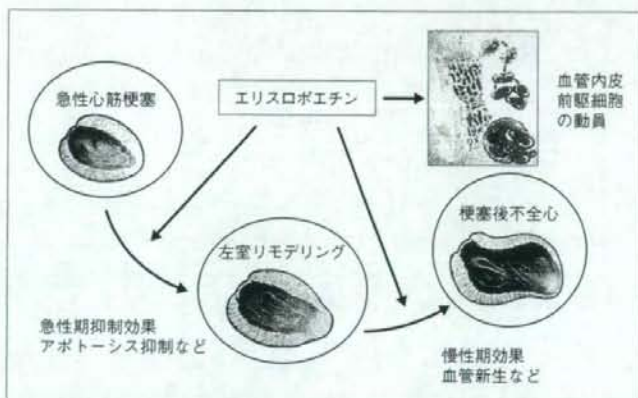


図 3 EPOの虚血心筋保護作用

らず心筋細胞や血管内皮細胞にも存在することが明らかになった。さらに近年、EPOが血管内皮前駆細胞(EPC)増加作用を有することが報告された¹⁾。近年、EPOがアポトーシス抑制を介して心筋梗塞サイズを縮小すること、ならびに、EPC増加による血管新生促進を介して梗塞後心臓リモデリングを抑制することが報告されている^{2,3)}。

1. EPOの心筋梗塞サイズ縮小効果

著者らは麻酔開胸犬を用いて、90分虚血・6時間再灌流による心筋梗塞モデルを作成した。再灌流直前に静脈内単回投与したEPOは濃度依存性

に心筋梗塞サイズを縮小すること、ならびにEPOによる心筋梗塞サイズ縮小効果はPI3キナーゼ阻害剤であるWortmannin(WTMN)にて抑制されることを報告した(図1)²⁾。このとき、虚血領域におけるTUNEL陽性細胞数はEPO投与により減少したが、WTMN投与によりその抑制効果は消失した。これらのことから、EPOの再灌流時投与はPI3Kを介してアポトーシスを抑制し、心筋梗塞サイズを縮小することが明らかになった。EPOによる急性心筋梗塞サイズ縮小効果にはアポトーシス抑制以外にもラジカスカベンジャー作用や抗炎

症作用などの EPO の多様な心保護作用も関与していると考えられている¹⁾。

2. EPOの梗塞後心臓リモデリング抑制効果

つぎに著者らは、麻酔開胸犬を用いて心筋梗塞による慢性心不全モデルを作成した³⁾。梗塞後1週間ではコントロール群と比べ、EPO投与群ではEPCの指標である末梢血中CD34陽性単核球数ならびに虚血領域における毛細血管数の増加が認められた(図2)。再灌流直後EPO投与群のみならず6時間後EPO投与群においても、梗塞作成後4週間の左室駆出率はコントロール群と比較して高値を示した。EPO投与群では毛細血管数が増加し虚血領域への血流量が増大するため、慢性期心臓リモデリングを抑制した可能性が示された。また、梗塞作成後24時間でのEPO投与でも心筋梗塞サイズを縮小することや、長期間作用型EPOの梗塞後慢性投与(週1回の割合で3週間)でも心機能改善が認められることが報告されている¹⁾。梗塞後心臓リモデリング抑制効果を目的としたEPOの最適な投与方法についての検討が続いている。

以上より、虚血性心筋障害に対するエリスロポエチンの保護効果は異なったメカニズムを介していると考えられる(図3)。

EPOの細胞内情報伝達

近年、再灌流開始後に生じる心筋細胞障害を抑制するポストコンディショニング現象が注目されている⁴⁾。本現象は長時間虚血後再灌流時に冠動脈血流を間欠的に回復させることにより心筋梗塞サイズが縮小するものである。このポストコンディショニングをつかさどる細胞内情報伝達経路として、reperfusion injury salvage kinase(RISK) pathwayが重要である⁵⁾。RISK pathwayは複数の細胞内シグナル伝達経路から構成されており、MAPキナーゼ系、JAK/STAT系、PI3K/AKT系が中心である。EPOは心筋細胞や血管内皮細胞上に存在するEPO受容体を介して、RISK pathwayのメンバーを活性化することが明らかになっている。これまで著者らの報告も含めて、PI3KがEPOによる心筋梗塞サイズ縮小効果に中心的な役割を果たすことを示唆するものが多い^{1,3)}。

臨床応用

これまでの小規模臨床試験において冠血管インターベンション直前の長期作用型EPOまたはEPO単回投与では明らかな副作用の増加はなかったものの、心筋梗塞サイズ縮小効果も認められないことが報告されている^{6,7)}。現在、急性心筋梗塞患者466例を対象にEPO(60,000単位)投与の6週間後左駆出率に及ぼす影響を検討する臨床試験が進行中であり、その結果が待たれる⁸⁾。

おわりに

過去5年間、動物実験モデルにおいてEPOの心筋梗塞サイズ縮小効果ならびに梗塞後心臓リモデリング抑制効果が数多く報告されている。今後、EPOの急性期心筋梗塞を対象とした臨床試験の実施ならびにその成果報告が待たれる。

文献

- 1) Riksen, N. P. et al. : Erythropoietin : ready for prime-time cardioprotection. *Trends Pharmacol. Sci.*, **29** : 258-267, 2008.
- 2) Hirata, A. et al. : Erythropoietin just before reperfusion reduces both lethal arrhythmias and infarct size via the phosphatidylinositol-3 kinase-dependent pathway in canine hearts. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **19** : 33-40, 2005.
- 3) Hirata, A. et al. : Erythropoietin enhances neovascularization of ischemic myocardium and improves left ventricular dysfunction after myocardial infarction in dogs. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **48** : 176-184, 2006.
- 4) Zhao, Z. Q. and Vinten-Johansen, J. : Postconditioning : reduction of reperfusion-induced injury. *Cardiovasc. Res.*, **70** : 200-211, 2006. [Epub 2006 Mar. 20].
- 5) Hausenloy, D. J. et al. : The reperfusion injury salvage kinase pathway : a common target for both ischemic preconditioning and postconditioning. *Trends Cardiovasc. Med.*, **15** : 69-75, 2005.
- 6) Lipsic, E. et al. : A single bolus of a long-acting erythropoietin analogue darbepoetin alfa in patients with acute myocardial infarction : a randomized feasibility and safety study. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **20** : 135-141, 2006.
- 7) Liem, A. et al. : Effect of EPO administration on myocardial infarct size in patients with non-STE acute coronary syndromes : results from a pilot study. *Int. J. Cardiol.*, 2007. [Epub ahead of print.]
- 8) Belonje, A. M. et al. : Effects of erythropoietin after an acute myocardial infarction : rationale and study design of a prospective, randomized, clinical trial (HEBE III). *Am. Heart J.*, **155** : 817-822, 2008.

ナノサイズリポソームを用いた新しい心筋梗塞治療法の開発

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

南野哲男

<はじめに>

近年、糖尿病やメタボリック症候群などの動脈硬化性疾患発症リスクの高い患者が増加しているため、今後、狭心症や心筋梗塞患者数の発症増加が予想される。急性心筋梗塞は依然死亡率の高い疾患であり、新しい治療法の開発は循環器医が取り組むべき重要な課題である。急性心筋梗塞に対する治療法は、1) 閉塞血管の早期再灌流による血流再開、2) 薬物補充療法による梗塞領域の傷害心筋の保護である。早期再灌流に関しては、経皮的経管冠動脈形成術（いわゆる“風船療法”）が広く普及しているが、傷害心筋に対する薬物的補充療法は確立されていないのが現状である。基礎実験の結果や小規模臨床試験において、アデノシンやエリスロポエチンなどが心筋梗塞サイズを縮小させることが報告されている。しかし、心筋梗塞部位への特異的薬物送達方法がないため、副作用が高頻度に発症することが予想されるため、実地臨床へのトラスレーションが進んでいない。そこで、私たちは、ナノサイズリポソームが心筋梗塞部位へ集積する性質を有することに着目して、新しい心筋梗塞治療の開発をおこなっている。すなわち、リポソームを用いることにより、心保護薬剤を心筋梗塞部位へ効率よく送達することが可能になるため心保護作用が増強すると同時に、副作用の発現が軽減することが期待できる。

<アデノシンの心筋虚血再灌流障害抑制作用>

心筋虚血再灌流障害は血流途絶による虚血に起因する障害と再灌流そのものが生存心筋を傷害することによって生じると考えられている(1)。その発生メカニズムには、活性酸素発生や細胞内カルシウム過負荷などの複数の要因が関与することが知られている。ヌクレオシドの一つであるアデノシンは心筋細胞、血管平滑筋細胞、血管内皮細胞に存在するアデノシン受容体を介して、多様な生理作用を呈する(2)。アデノシンA₁受容体を介して、心筋細胞においてカテコラミン過負荷や細胞内カルシウム過負荷を抑制する。また、アデノシンA₂受容体を介して、冠血流増加作用、白血球からの活性酸素産生抑制、血小板活性化抑制作用を有する。そのため、アデノシンは心筋虚血再灌流障害に対して心筋保護的に作用することが期待される。実際、動物を用いた心筋梗塞（心筋虚血再灌流）モデルにおいて、アデノシン投与は心筋梗塞サイズを著明に軽減することが報告されている(3)。これらの基礎的検討結果に基づいて、近年、心筋梗塞患者を

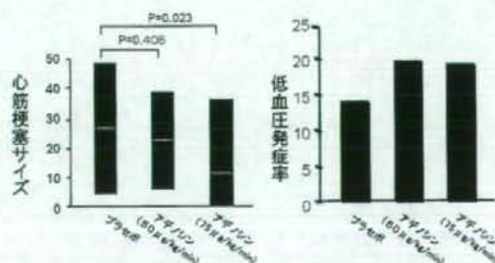


図1. アデノシンは心筋梗塞サイズを用量依存性に抑制する(臨床試験)

J Am Coll Cardiol. 2005 Jun 7;45(11):1775-80 より作図

とが報告されている(3)。これらの基礎的検討結果に基づいて、近年、心筋梗塞患者を

対象とした大規模臨床試験が行なわれた(4)。臨床試験においても、アデノシンの静脈内投与は心筋梗塞サイズを用量依存性に縮小させることが認められたが、同時に、血圧低下も引き起こすため、広く臨床応用されていないのが現状である(図1)。

＜ナノサイズリポソームの心筋梗塞部位への特異的集積＞

リポソームはEPR効果によりがん組織へ集積するため、リポソーム製剤は主にがん治療の新しい薬剤として注目されているが、循環器疾患治療への応用は限られている。心筋虚血再灌流領域では、激しい炎症が生じており、心筋梗塞後早期にP-セレクトリンやICAM-1などの接着分子の発現が認められる。このため、同領域はactive targetingの良い標的になりうる。また、興味深いことに、梗塞後心臓では、心筋虚血再灌流領域での血管透過性が非常に亢進していることが報告されている(5、6)。そのメカニズムとしては、血管内皮細胞の物理的損傷によるものと血管間隙の増加によるものが考えられる。これらのことから、ナノサイズリポソームを用いることにより癌組織と同様に心筋虚血再灌流領域を対象としたactiveならびにpassive targetingが期待できる。そこで、私たちは、蛍光標識したポリエチ

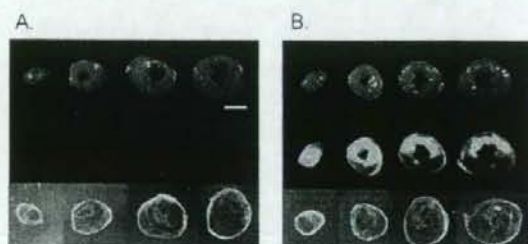


図2. リポソームの心筋虚血再灌流領域への集積

ラット虚血再灌流モデルを使用。上段:明視野像、中段:蛍光定量像、下段:TTC染色像。再灌流前に蛍光標識リポソーム(A)あるいは非蛍光標識リポソーム(B)の経静脈的投与を行った。蛍光標識リポソームを投与したラットではTTC染色で示す梗塞領域に一致した蛍光色素の集積が認められる。

レングリコール装飾リポソーム(ステルスリポソーム)を心筋梗塞作成ラットに静脈内投与し、心臓への集積を評価した。ラット心筋梗塞モデルは、左冠動脈を30分間閉塞後、再灌流することにより作成した。再灌流開始5分前から開始後5分までの計10分間、大腿静脈より蛍光色素標識化リポソームを投与し、3時間後にin vivo imagingを用いて心臓への集積を評価した。心筋壊死領域はTTC(triphenyltetrazolium chloride)染色により同定した。その結果、TTC染色により評価した心筋壊死領域ならびにその周辺領域、すなわち閉塞した左冠動脈の支配領域に一致してリポソームが集積する一方、非心筋梗塞部位ではリポソームの集積は認められなかった(図2)。定量的解析においても同様の実験結果が得られた。心筋壊死領域では血管内皮細胞の破綻が頻繁に認められるが、その周辺領域では血管内皮細胞の解剖学的破綻は認められず、血管内皮細胞間の間隙増加が認められるのみであることが多い。しかし、心筋虚血再灌流領域では、血管内皮細胞の形態的破綻の無い状況においても、血管透過性が亢進することが報告されており、リポソームの集積はこれらの血管透過性亢進を介して認められたものと考えられる。すでに心筋細胞の不可逆的変化が生じている心筋壊死領域のみならず、生存の可能性が高い傷害心筋が存在する周辺領域に対してもリポソーム集積が認められることは治療効果を考慮する際には大変重要な所見である。以上より、リポソームによる心筋保護薬剤の傷害心筋への特異的送達が可能となり、心筋虚血再灌流障害軽減効果が期待できる。そこで、虚血再灌流障害に対する心保護作用が認められるアデノシンのリポソーム化を検討することにした。