

# 化学工業

CHEMICAL  
INDUSTRY

2013  
VOL.64 NO.1

1

■特集 / 次世代健康・医療・福祉の科学

Omega Simulation Co., Ltd.

## VisualModeller

for Plant Simulation

プラントの動きをいかに忠実に表現できるか  
それがプラントシミュレータの真価です。

株式会社オメガシミュレーション  
<http://www.omegasim.co.jp>

化学工業社

# 切らずに治すがん治療薬の開発

石川 義弘<sup>\*1</sup>・江口 晴樹<sup>\*2</sup>

## 1. はじめに

悪性新生物、いわゆる「がん」は、心疾患、脳血管疾患と並び、現在のわが国における3大死亡原因である。悪性新生物による死亡は、平成21年には34万4105人となっている<sup>1)</sup>。この数字は前年度に比べて1000人以上の増加であり、人口の高齢化とともに、がんの国民疾患に占める重要性は、ますます増加すると考えられる。がんの種類でいうと、かつて首位を占めていた胃がんが減少傾向にあり、大腸がんや肺がんにとってかわられつつある。特筆すべきは、乳がんや膵がんなど、かつてはさほど多くなかったがんが次第に順位をあげていることである。これも戦後数十年以来の国民の食生活の変化を物語っているのかもしれない。胃がんの死亡者数の減少には、刺激性食物など食生活の変化はもちろんだが、世界でも先駆的なさまざまな診断および治療技術の進歩があったと思われる。胃がんをいかに早期発見するかは消化器内科医の悲願であり、いわゆる二重造影法をはじめとして、その後は胃内視鏡技術がわが国で開発され、世界に誇る技術となっている。内視鏡の製造会社としては、現在でもオリンパスなどの国内メーカーが、世界シェアの大半を占めている。消化管のがんに対しては内視鏡的手術の進歩とともに、胃がん撲滅への挑戦が続けられている。近年では放射線療法においても、がん治療技術の革

新が目覚ましく、重粒子線や陽子線治療などが成果を上げている。しかるに内視鏡などの簡便な装置に比べると、放射能設備を備えた大型治療装置が必要であり、建設費用も数十億円以上かかるなど、必ずしも簡便な治療法ではない。

そこで本原稿では、内視鏡ほど簡便ではないが、重粒子線ほど複雑ではない、がんの治療法として温熱療法をまとめてみたい。とりわけ近年EU諸国で実用化された、マグフォース社による超局所選択的な温熱療法について紹介するが、さらにこの治療法を凌駕するわが国のがん治療についても知見をまとめる。現在われわれが開発を進めているのが、IHIの持つ造船技術を医薬品開発に応用したものである。いわゆる一般医薬品中から、これまで解析の対象となっていない物理的な特性を検討する手法である。創薬のツールとして、あるいは磁性を有する化合物を選んだり設計する手法であり、有機磁性体開発の新技术である。造船技術における材料開発手法の医療転用であり、今後の新薬のスクリーニングや抗がん剤など新規医薬品化合物の開発に強力な武器となると考えられる。

## 2. 最近の抗がん治療技術の進歩

### 2.1 温熱療法について

がん細胞では代謝が亢進しており、いわゆる代謝に伴う活性酸素などの産生も多いことが知られている。これはがん細胞の盛んな分裂能を示していると思われる。一般に細胞は温度の上昇に伴って、酵素活性の上昇とともに代謝活性が上がるということが知られている。よく知られている体温の36.5度で、われわれの体の酵素活性が最大となるので

<sup>\*1</sup> Yoshihiro Ishikawa 横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御医学 教授 医学博士

<sup>\*2</sup> Haruki Eguchi (株)IHI 技術開発本部基盤技術研究所応用理学研究部 主幹研究員 工学博士  
How to treat cancer without surgery?

はなく、更に高い温度まで酵素活性が上昇する。例えば細胞内セカンドメッセンジャーを産生するアデニル酸シクラーゼは、すべての細胞に発現する基本的な細胞酵素であるが、その酵素活性は37度で最大を示すのではなく、42度まで温度依存性に上昇していく。一見すると温度が上がって酵素活性が上がることはよさそうだが、アデニル酸シクラーゼの場合でも高温化で長時間さらされると、やがて酵素活性が低下し、失活することが知られている。いったん高温にさらされて失活した酵素が、再び酵素活性を取り戻すことはない。おそらく酵素蛋白の立体構造の変化を伴って不可逆的な失活を起こしていると考えられる。

そこで、もともと代謝活性の高いがん細胞が、高温にさらされれば代謝活性はさらに上昇し、これが長く続けばがん細胞に対して殺傷効果を持つのではないかということが容易に推測できる。歴史的にも、高熱疾患にかかった患者の腫瘍が縮小したことが報告されており、がんの自然治癒症例においては発熱が何らかの原因であったという報告もある。さらに温熱によって免疫能力が高まることがさまざまな実験からも明らかとなっており、がんに対する免疫能力の亢進から、がん細胞に対する治療効果が表れるとも考えられている。このような事実から、がん組織を高熱にさらすことによって、抗がん治療を行おうという発想が生まれた。本格的な研究が始まったのは60年代以降であるが、さまざまな治療温熱装置が考案されており、治療成果を上げている。一般にはがん組織の温度が41度以上になるとがん細胞に対して殺傷効果が見られ、42.5度で理想的な殺傷効果を来すとされているが、がん細胞種にもより、温熱に対して感受性の高いがんもあれば、さほど高い感受性を示さないものもある。

## 2.2 全身と局所温熱について

がん細胞のみを標的にした温熱療法であるならば、がん組織の温度だけを選択的にあげればよい。周りの健常細胞も、温熱によってダメージが皆無というわけではないから、がん組織選択的な温熱療法が理想である。しかしながら、局所的な温熱療法は、物理的な手法の制限から困難である。皮膚などの体表にある病変組織であれば、局所に対

して物理的なプローブを用いて温熱を付加することが容易である。しかるに深部臓器に対して臓器選択的に温熱を付加することが難しい。そこでわが国で開発されたのが、サーモロンをはじめとする温熱治療器である。これは相対向する2枚の電極で体をはさみ、高周波エネルギーを利用してがん組織に対して加温を行い、がん殺傷効果を引き起こすものである。対抗する電極の大小の組合せや、出力の調節により、浅部から深部がんおよびまで温熱作用を示すことができるため、全国の施設で使用されている。しかしながら、治療効果としては必ずしも他の方法に勝っているともいえず、単独療法として行われるのではなく、他の治療法の補助療法として、あるいは緩和を目的として施行されることも多い。加温だけであるために副作用がほとんどなく、この点においては末期がんや治療困難な症例に対しても有意義と考えられる。

## 2.3 選択的局所温熱について

磁性鉄粒子を利用して、交流磁場印加によってそのヒステリシス特性を利用して発熱させる手法が、わが国でも盛んに研究されてきた。かつての磁性鉄粒子を直接使用した手法から、近年ではリポソームに包埋したり、表面にナノコーティングを施し、組織親和性を高めたさまざまな磁性粒子が使用されている。しかるに本邦では実用化に至るまでにさまざまな困難があり、実際の治療で汎用されるに至っていない。これに対して近年欧州で開発されたのが、磁性鉄粒子を用いた超選択的な温熱療法である。マグフォース社によって開発されたNanoActivatorという交流磁場印加装置と、NanoTermという名で販売されている酸化鉄粒子の組合せによりEUにおける認可を受けている。現在のところ適応疾患としては、神経膠芽腫のみであるが、すでにEU27カ国で承認を受けており、現在EU域内では画期的な局所温熱療法として注目を集めている。治療の原理はいったって簡単で、頭蓋内の神経膠芽腫の部分に特殊コーティングを施された酸化鉄粒子を局所注入し、頭蓋を覆うように配置した交流磁場印加装置で腫瘍組織を選択的に加温するものである。発熱体として磁性鉄を使用しているために、局所が極めて高熱化し、

そのために効率的ながん細胞の殺傷効果が得られるとされる。この点において、いわゆる 42.5 度を目標温度としたマイルドな温熱療法に対して、高温を発生させる強力な温熱療法と呼ぶことができるだろう。

神経膠芽腫は年間の発生件数は日欧米でも数万人程度で、わが国では中年以降に発症が多く、男性に多いとされる。脳原発性腫瘍の約 1 割であり、前頭葉および側頭葉に好発する。手術による根治が困難であり、一般には放射線療法と化学療法の併用が主体であり、抗がん剤としてはテモゾロミドが使用されている。遠隔転移は稀であるが、予後は極めて不良であり、5 年生存率は 10% に満たない。このような予後不良のがんに対して、マグフォース社の磁性粒子温熱療法が EU で認可されたのは納得がいく。しかるにその適応疾患を拡大しつつあり、現在米国のメイヨークリニックなどで、肝臓がん、前立腺がん、すい臓がんなどを対象として臨床試験が進行中である。患者数からすれば圧倒的に多いので、今後マグフォース社の超選択的温熱療法が拡大普及する可能性がある。

さらに最近のヒト肝臓がんに対する研究成果が報告されている。13 名の肝細胞がん患者において、経動脈的に塞栓術を行った例が示されている。いわゆるがん組織の栄養動脈から、6 例はリゾビストあるいはマグフォース社の鉄粒子を注入した。鉄注入量としてはいずれも数ミリグラムである。MRI によって治療前および治療後のがん細胞の状態を評価しているが、いずれもがん組織に選択的に注入され、健常組織への漏れは検出できなかったとされている<sup>2)</sup>。本報告では NanoActivator による交流磁場印加は行われていないが、本年 6 月のマスコミ発表で、米国のメイヨークリニックにおいて、NanoActivator と NanoTherm を用いた臨床試験が開始されたという報告が出された。本試験では肝臓のみならず、すい臓がんを対象としており、既にパイロット試験ではすい臓がんに対する有効性が示されており、これまでは難治性がんの代表であったすい臓がんに対して、画期的な治療法の開発になると考えられている。

### 2. 3 化学療法と選択的局所温熱の併用について

2013 年 1 月号

上記の神経膠芽腫に対して、腫瘍局所に磁性鉄粒子を注入して、化学療法や放射線療法を併用することによって治療効果がさらに向上することが想像される。EU で行われている治療法においても、放射線療法との併用がおこなわれている。しかるに化学療法との併用は考えられていない。一見すると矛盾する概念だが、局所温熱療法では、がん組織内部に注入した酸化鉄粒子が高温化してしまい、このために抗がん剤自体が熱変性を起こしてしまう。したがって抗がん剤が局所に届いても、熱のために変性してしまうので無意味となる。そこで考えられるのが、熱によって変性しない抗がん剤である。あるいは抗がん剤自体に発熱作用、つまり磁性特性があるものである。このような薬剤化合物を選び出す、あるいは設計するには、旧来的な医薬品評価手法では困難である。

### 2. 4 金属材料評価技術の医学転用

IHI では古くから船舶やジェットエンジンの設計と製造を手掛けている。材料はいずれも金属であり、場合によってはさまざまな合金が合成される。このような金属材料の物理特性は、製造の工程や条件によって変化するため、何らかの手法で最終産物である金属材料の物理特性を予測する技術が進歩した。その一つが第一原理計算であり、物理化学では標準的に使用されている手法である。この手法を有機機能材料の評価に使えないかの検討が行われた。この初期対象として選ばれたのが、細胞内酵素であるアデニル酸シクラーゼを賦活するフォルスコリンである。フォルスコリンはインド産紫蘇植物であるコレウス・フォルスコリーの抽出物であり、今から 30 年前にアメリカで開発された。わが国ではやせ薬として販売されているので、ご存知の方も多いと思う。アデニル酸シクラーゼには、実は 9 種類のサブタイプがあり、それぞれのサブタイプが組織選択的に発現する。アデニル酸シクラーゼ自身は、カテコラミン、つまり交感神経受容体刺激によって活性化されるから、アデニル酸シクラーゼの活性化は交感神経活性化と同じ作用を示す。心不全などの心機能が落ちた時には、交感神経の活性化によって心機能を亢進させることが必要であるが、いわゆるカテコラミンで刺激すると全身の交感神経受容体が活性

[3] 3

化されてしまい、さまざまな副作用を起こす。そこで心臓にだけ発現するアデニル酸シクラーゼサブタイプを、選択的に刺激する薬剤が開発された。この元となったのがフォルスコリンである。

200種類にもおよぶフォルスコリン誘導体に対して、薬理的なスクリーニングを行い、アデニル酸シクラーゼのそれぞれのサブタイプを選択的に刺激する誘導体群を選び出した<sup>3)</sup>。この検索に必要とされたのは、アデニル酸シクラーゼ酵素の蛋白質立体構造であり、いわゆる活性中心に対してフィッティングモデルを利用して、各サブタイプに選択的な誘導体をスクリーニングした。それぞれのサブタイプに選択性を示す複数の誘導体を選ばれたが、いずれも薬理的実験によって選ばれたものであり、選ばれた化合物の共通性質を推測することは、これまでの医学技術では困難であった。

そこでこれらの誘導体化合物の、化合物自体の物理特性に共通する性質を選び出すのに、第一原理計算が使われた。いずれも密度汎関数法を用いて、電子とイオンの相互作用については、全電子法によりすべての電子を考慮した。波動関数はスピン分極型の線形結合型の原子軌道で分極関数を追加した2重数値規定関数を使用した。静電ポテンシャルの分布、波動関数分布(HOMO, LUMO)、福井関数の分布を調べた結果、静電ポテンシャル

の分布によって、アデニル酸シクラーゼサブタイプの選択性が予測できることが解った(図1)<sup>4)</sup>。

この解析は二点において重要と考えた。第一は、これまでの医学的な化合物評価技術では、標的蛋白質の立体構造が必須であった。立体構造とともに、化合物がどのように標的蛋白質と結合するのかのメカニズムの検討が不可欠であった。そのため蛋白質構造が明らかになっていない標的に対して、この手法を用いることができなかった。さらに蛋白質の結晶構造にサブタイプごとの変異があると、更に予想が困難なものになってしまう。二点目は、蛋白質構造を明らかにして、選択的な化合物を多数選び出したとしても、さらに選び出したい場合には再び蛋白質の結晶構造を用いねばならない。これは同じような方法を繰り返し使用して、新規化合物を選び出さねばならないことを意味する。もしも既に選び出された化合物の共通特性を特定因子として、そのような共通特性を持つ化合物を選ぶことができれば、創薬のスクリーニングプロセスは圧倒的に加速する。

## 2.5 第一原理計算と創薬

第一原理計算の医薬品スクリーニングへの応用は、上記の2点を可能とした。第一原理計算は蛋白質の情報は不要で、化合物のみで解析が可能である。ある共通の薬理学的特性を持つ化合物群を網

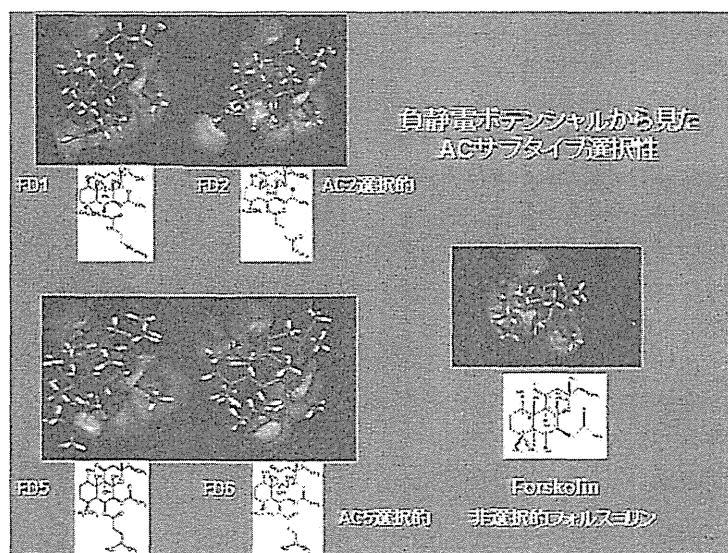


図1 フォルスコリン誘導体と負静電ポテンシャル<sup>4)</sup>

羅的に解析し、そこから第一原理計算的に得られた共通特性を割り出す。そしてその共通特性をもつ新しい化合物に、共通の薬理学特性の存在を推測する手法である。したがって、ある数以上の共通の薬理学的性質を持つ化合物が既に存在する場合、第一原理計算を用いることによりはるかに容易に、類縁の新規化合物を選ぶことができる。一般に新薬の開発では数百あるいは数千種類の似たような化合物を用いてスクリーニングをかけることが多い。この際に本手法を導入することで相当の省力が可能となる。

第一原理計算には思わぬ副産物がついてくる。本手法は、もともと IHI において金属材料の評価に使用されていた方法である。従って、医薬品に対しては要求されていないさまざまな物理学的なパラメータを解析してしまう。その一つが磁性特性である。われわれの持つフォルスコリン誘導体は有機化合物であり、医学研究者は磁性の存在を想定していない。しかるに金属材料評価の専門家にとって、磁性評価は必須項目に数えられる。われわれの磁性医薬品化合物の評価技術は、フォルスコリン誘導体の一部に磁性が同定されたことから始まった。

フォルスコリン誘導体に予測された磁性特性は、ESR によっても確認された。これによって有機化合物の一部に磁性が存在しうることが予測された。同様の方法でいわゆる一般医薬品化合物をスクリーニングした結果、複数の磁性体化合物の存在が明らかとなった。それらの化合物は SQUID による磁場磁化曲線解析によって、ヒステリシスループの存在が明らかとなり、いわゆる強磁性体の性質を持つことが判明した。化合物の中には、強い細胞殺傷効果を示す化合物が見つかり、細胞殺傷効果と強磁性特性を併せ持つことから、いわゆる磁性抗がん剤の可能性が示された。さまざまな検証実験から、このような化合物に対して交流磁場印加によって強い温熱効果を発揮させることも判明した。既存の抗がん剤との最大の違いは、

抗がん剤自体が磁性体であるため、抗がん作用は発熱によって失われないことである。このことは、EU で実用化された磁性鉄の代わりに、磁性抗がん剤を使用することによってはるかに強い抗がん温熱療法が可能となることを意味しており、現在盛んに研究開発が行われている。

### 3. おわりに

わが国の高度成長期以来の蓄積で、重厚長大産業をはじめとしてさまざまな企業に膨大な技術の蓄積が行われている。しかるにそのような技術は、現在では当該産業分野では飽和的な技術となり、それ以上の新しい価値を生み出すことが少なくなっている。われわれはこれが日本の経済成長の停滞の原因の一つであると考えている。第一原理解析も、造船業や金属業においては、一般的な技術であるが、世界水準的に考えてもわが国は先端を行っている。それゆえに造船業や金属業以外に応用されることがなかった。膨大な技術と研究者の蓄積がありながら、他方面への応用が行われてこなかったことは、その必要が無かった、あるいは考えられなかったためでもあろう。第一原理計算の医薬品化合物への応用はその一例に過ぎないと考えている。おそらくわが国の化学工業技術には、まだまだ無数の技術と研究者が存在し、限られた分野にしか応用されていない技術が多数あると考える。医学応用はその一例であり、われわれのような医学部と造船業といった、通常なら考えられない異業種交流によって、新しい技術の転用が盛んとなり、日本の経済技術の成長の引き金となることを願っている。

#### 参考文献

- 1) 国民衛生の動向, 2011/2012, 第58巻9号
- 2) Dudeck, O. *et al.*, *Investigative Radiology*, 41, 527-535, 2006
- 3) Onda, T. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 276, 47785-47793, 2001
- 4) Eguchi, H. and Ishikawa, Y. *Letters in Drug Design & Discovery*, 4, 434-441, 2007

# PHARM TECH JAPAN

Vol.29 No.11 September 2013



# 9

ファームテックジャパン



# 磁性医薬品の開発 他業種の成熟技術の導入によるブレークスルー

## Development of Magnetic drugs

横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御医学 教授 博士(医学)<sup>1)</sup>,  
株式会社IHI 技術開発本部基盤技術研究所応用理学研究部 主幹研究員 博士(工学)<sup>2)</sup>

石川義弘<sup>1)</sup>, 江口晴樹<sup>2)</sup>

YOSHIHIRO ISHIKAWA<sup>1)</sup>, HARUKI EGUCHI<sup>2)</sup>

Cardiovascular Research Institute, Yokohama City University School of Medicine, Japan<sup>1)</sup>,

Advanced Applied Science Department, Research Laboratory, IHI Corporation, Japan<sup>2)</sup>

### はじめに

アベノミクスでは、「日本を取り戻す」とのスローガンのもとに、国内産業の競争力の強化が進められている。逆にいえば、すでに世界市場においてはわが国の優位性が薄れ、中国やインドをはじめとする新興国がわが国を凌駕しつつあるのが世界の現状だろう。とりわけ「世界の工場」と化した中国は、20年近くにわたって高度成長を続け膨大な貿易黒字を国内産業力強化にあててきた。かつての安かろう、悪かろうの中国製品は、すでに品質的にもわが国の水準に追いつきつつある。産業技術のインフラが極めて乏しかった中国は必死となり欧米諸国の技術導入を推進し、模倣を繰り返し、諸外国に追いつくことを目標とした。模倣による技術導入を技術開発の第一段階とすれば、模倣からの脱却と独自技術の開発がその次の課題となる。近い将来、中国の産業界が独自の先端技術をどれだけ開発できるかが世界市場における中国の優位性を決定していくだろう。

しかし振り返ってみると、過去20年の中国の奇跡の高度成長は、その昔日本にも起こったことである。昭和の高度成長期を中心にわが国の産業は新規技術を諸外国から取り入れて必死に模倣し、そして自ら発展させ、最先端の独自技術として確立していった。その延長に「世界一のものづくりの国」といわれた、かつてのわが国の国内産業の繁栄があった。80年代のジャパンアズナンバーワンの時代は、その顕著な産業技術の百花繚乱時代を象徴していたともいえよう。しかるに平成に入り、それぞ

れの産業界で咲き誇り、研ぎ澄まされた技術は内向き志向を高め、その産業界に独特な環境とニーズに特化するようになり、独自の進化を遂げるようになった。ちょうどそれはわが国の携帯電話が、国内市場だけに特化し、世界市場には目を向けることなく、ガラパゴス化していったことと酷似する。特定の産業界の外には、異なる品質や機能、需要をもつ市場が存在することを忘れてしまったようである。そして、当該産業界で独自の進化を進めているうちに、かつての先端技術は飽和し、やがて応用限界に達してしまった。しかし、特定の産業界では飽和してしまった技術でも、ひとたび他分野で利用されることによりまったく新しい技術として生まれ変わることはあり得ると考えられる。しかるに、そのきっかけを見つけるのは極めて難しい。

### 1. 産学連携と異業種協力

世界有数の重工業会社であるIHIは、横浜市立大学医学部と同様の横浜市南部地域に位置し、互いに十数分の距離にある。10年ほど前に、この地域性を活用して、地域連携貢献の一環としての横浜市大・IHIによる産学連携計画が持ち上がった。横浜市大医学部は、文字どおり医学研究と診療が主体であり、IHIでは重工業技術を筆頭にジェットエンジンなどの材料開発が行われていた。産学連携とはいえ医学と造船ではまったく接点が見られず、共同研究自体が荒唐無稽に考えられた。それでも何とか共通の興味でも見つければとの願いにて、市大医学部の研究者有志がポスター展示を行い、自らの研究紹介



をIHIの技術陣に行ったのが本開発のきっかけとなった。ポスター展示では、医学研究者が重工業技術者に研究の内容を説明するのに大いに手間取った。

筆者らの研究室では、長年心不全薬の開発を行ってきた。心機能制御の中心は交感神経によるアドレナリン刺激であり、カテコラミンや $\beta$ 遮断剤による心不全の治療は、慢性および急性を問わず心不全治療の世界的なゴールドスタンダードである。しかるにカテコラミン受容体作動薬は受容体分布の心臓特異性が乏しいことから、さまざまな副作用を生むことが問題となっている。そこで臓器特異性の乏しいカテコラミン受容体作動薬ではなく、心臓特性の高い下流酵素であるアデニル酸シクラーゼの心臓型を標的にすることにより副作用の少ない効果的な治療薬が開発できるはずである。その努力の成果の1つが急性心不全治療薬であるコルホルシンダロパート塩酸塩(商品名アデル)の開発であり、これは心臓型アデニル酸シクラーゼの選択的な刺激剤として知られている<sup>1)</sup>。実は同薬剤はインド古典医学で心不全に使用されてきたインドシソ科植物由来であり、その抽出物であるフォルスコリンの誘導体化合物である。フォルスコリンには多数の誘導体が合成されており、脳型や肺型などさまざまなアデニル酸シクラーゼサブタイプに対する選択性が検討されてきた。これらの情報は、実験室レベルでの薬理学的なアッセイや、酵素タンパクの立体構造をコンピュータシミュレーションした、いわゆるフィッティングモデル解析によって得られたものである。これらの検討は、立体構造解析やアッセイに膨大な時間および労力を要する。

## 2. 第一原理解析の医学応用

IHIの技術者にとってみると、心不全治療薬の開発は異次元の作業であるが、唯一コンピュータによるフィッティングモデル解析は想定範囲である。特にフィッティングモデル解析に類似したコンピュータシミュレーションは、金属材料の開発に用いる計算手法に比して当たらずといえども遠くない。金属材料開発、特に機能材料と呼ばれる分野では第一原理計算を用いるが、これは量子力学の概念に基づき電子と原子核の状態や運動を計算で求め、物質の物理学的な性質を予測する分野である。これは一般人の慣れ親しんだ古典物理学の世界ではなく、シュレーディンガー方程式を中心とした量子力学の世界であり、波動関数理論の応用である。最大のメリットは、

化学構造式からの物質特性の計算予測が可能なことである。これは有機物、無機物を問わない。そこで、数百種類に及ぶフォルスコリン誘導体の化学構造式を第一原理計算により解析し、その量子力学的な物質特性を検討した。量子力学的な特性とはいっても膨大な数のパラメーターが存在し、電子ポテンシャルの解析など、機能材料の開発にいずれも欠かせない要素が中心となっている。その膨大なパラメーターのうち、酵素サブタイプに対する選択性を示すような因子を同定するのが初期目標であった。密度汎関数法を用いて、電子とイオンの相互作用については、全電子法によりすべての電子を考慮することとした。波動関数はスピン分極型の線形結合型の原子軌道で分極関数を追加した2重数値規定関数を使用して行った。静電ポテンシャルの分布、波動関数分布(HOMO, LUMO)、さらには福井関数の分布などを調べた。膨大な試行錯誤の結果、静電ポテンシャルの分布によって、アデニル酸シクラーゼサブタイプの選択性が予測できることがわかった<sup>2)</sup>(図1)。

IHIの基盤技術研究所をはじめとした全面的な協力により、数年に及ぶ膨大な労力を要したが、この解析結果は以下の研究成果を生むことができた。まず、フィッティングモデルを中心とする既存の創薬分野で使用されている既存の評価技術では、標的タンパク質の立体構造が必須である。立体構造の理解を前提に、化合物がどのように標的タンパク質と結合するのかの検討を行うためである。そのためタンパク質構造が明らかになっていない標的に対して、この手法を用いることができない。さらにタンパク質の結晶構造にサブタイプごとに違いがあると、予想が困難なものとなる。また、タンパク質の構造に基づいて選択的な化合物を選び出しても、選び出すたびにタンパク質の結晶構造に頼らなくてはならない。これは同じような方法を反復使用して、新規化合物を選び出さねばならないことを意味する。もしもすでに選び出された化合物の共通特性を指標として用い、その指標にかなった化合物を簡単に選ぶことができれば、創薬のスクリーニングは加速する。

第一原理計算の創薬への応用は、上記の課題解決に貢献した。第一原理計算にはタンパク質立体構造の情報が不要であり、化合物の構造式のみで解析が可能である。酵素サブタイプの選択性など、特定の薬理学的特性をもつ化合物群を網羅的に解析し、そこから第一原理計算的に得られた共通指標を割り出す。そしてその指標にかなった化合物に、同様のサブタイプ選択性を推測することが

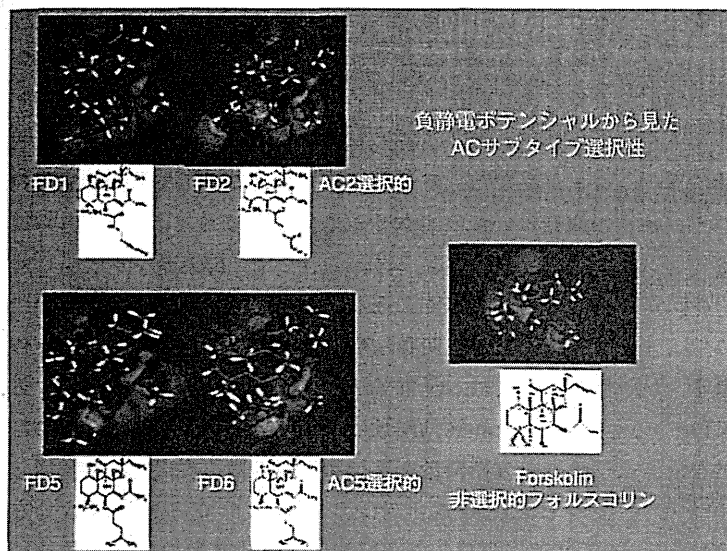


図1 フォルスコリン誘導体と負静電ポテンシャル<sup>2)</sup>

可能である。したがって、一定数以上の共通の薬理学的性質をもつ化合物がすでに存在する場合、第一原理計算を用いることにより追加の化合物を選ぶことが容易にできる。一般に新薬の開発では数百あるいは数千種類の似たような化合物を用いてスクリーニングをかけることが多いが、本手法を導入することで時間と労力が大幅に減らせるはずである。

### 3. 物理技術応用の副産物

創薬開発手法では、創薬に必要な項目しか念頭に置かないが、もともと創薬には用いられていない手法を用いた場合、一見すると不必要な情報までもが得られてしまう。その計算対象は技術的には有機物でも無機物でもかまわないが、当初は重工業に関連する無機物(金属)しか材料の対象としてこなかった。したがって、医薬品に対しては無縁な物理学的な特性を中心に解析してきた。その1つが磁性である。心不全治療薬であるフォルスコリン誘導体は当然のことながら有機化合物であり、医学研究者は磁性のような物理特性の存在を想定しないし、探索しようとすらしめない。しかるに無機材料の評価にあたっては、磁性は必須である。筆者らの磁性医薬品化合物の開発は、医学者であるなら想定しない磁性を、金属材料の研究者が、偶然に、かつ当然のように検討してしまったことがきっかけである。これによりフォルスコリン誘導体の一部に磁性が見つかった。フォルスコリン誘導体に予測された磁性特性は、電子スピン共鳴分析によって

も確認された。これによって医薬品の候補化合物に磁性特性をもつものの存在が推測された。このときに医学者は半信半疑であったが、この第一原理計算法を用いて、いわゆる一般医薬品化合物ライブラリーをさらにスクリーニングした結果、複数の磁性体の存在が推測された。これは東北大学理学部などの研究者によって磁性体であることが確認された。

医学研究者は、磁性自体を理解することが難しい。これは磁性という物理特性が、医学研究者の科学知識による理解の範疇を超えているためである。わが国の医学教育では、高校卒業と同時に医学部に入学する。このため4年生の大学で物理学や化学の専攻を経て医学部に入る米国と異なり、日本人の医学研究者は一般の科学知識が極めて乏しい。近年は医工連携などで、

医学と工学の両方の知識をもつ研究者の養成が図られているが、圧倒的多数を占める医師には工学知識が欠如している。このため磁性の決定要因は電子スピンの向きであることや、液体酸素が磁性を帯びることなど、工学者にとっては教科書レベルの常識ともいえる知識すらない。したがって、材料学者が平易な用語を使って磁性現象を説明しようとしても、医学者には理解することが極めて困難である。このため、材料学者は医学者に対する説明に膨大な時間と忍耐を強いられることとなった。

同定された磁性医薬品化合物に、SQUIDによる磁場磁化曲線解析によって、ヒステリシスループの存在が明らかとなり、いわゆる強磁性体の性質をもつことが判明した。さらにいくつかの化合物のなかには、強い細胞殺傷効果を示すものもあり、細胞殺傷効果と強磁性特性を併せ持つことから、いわゆる「磁場で誘導できる抗がん剤」の可能性が示された。一方で、ヒステリシスループの存在は交流磁場印加(IHクッキングヒーターの原理)によって発熱する。これはこの抗がん剤化合物をIHクッキングヒーターにかけると高温を発熱することを意味する。

### 4. 抗がん温熱療法の開発

温熱の医療応用は長い歴史をもつ。古くはヒポクラテスの紀元前の時代に、温熱によってがんが消滅したとの記載も残されている。19世紀になって、近代的な医学の歴史でも、感染症による高熱によってがんが消滅したとの記載もあることから、温熱自体にがん治療効果がある

ことが証明されている。さらに戦後には温熱を積極的にがん治療に応用する試みが広がっている。がん細胞自体が、正常細胞なら耐えられる42℃程度のマイルドな温熱にさらされると細胞死を起こすこと、同様の温熱で体内の免疫機能が活性化されること、さらにはさまざまな放射線治療や抗がん剤の治療効果が温熱によって増強することがわかってきた。ラジオ波やマイクロ波を用いて42℃程度のマイルドな加温を行い、化学療法や放射線療法と併用することは、標準的な治療法として保険適応にも認可されている。すべてのがん種に著効を示すわけではないが、副作用が圧倒的に少なく、また患者のQOLの改善効果が大きいと、全国の大学病院等で施行されている。

最近では、このようなマイルド温熱に加えて、局所を高熱を加えてがん治療を行う「局所高熱治療法」が広がっている。これは42℃ではなく、もっと高温を局所に加え、高熱によってがん細胞を死滅させてしまおうというものである。ドイツにおいて開発され、現在はEU27カ国での認可を受け、治療が実用化されている。発熱体としては鉄微粒子が使用され、鉄微粒子の磁性特性とヒステリシス特性を利用して、交流磁場を印加し(IHクッキングヒーターの原理)、がん組織を死滅させるものである。がん組織に鉄粒子を注入して高熱にさらすことから、超選択的な局所高熱療法とも呼ばれる手法である。本治療法を実用化したのはドイツのマグフォース社であり、NanoActivatorという交流磁場印加装置(大型のIHクッキングヒーター)と、NanoTermという名称の酸化鉄粒子の組合せにより、神経膠芽腫に対する治療法としてEUにおける認可を受けている。本システムによる治療の原理はいたって簡単であり、頭蓋内の神経膠芽腫の組織に酸化鉄粒子を、生検の要領で局所注入する。患者の頭蓋を交流磁場印加装置にさらして、腫瘍組織内の鉄粒子を発熱させる。これによりがん組織を選択的に加温するものである。発熱体として磁性鉄を使用しているために、発熱効率が高く局所が高熱化し、そのために効率的ながん細胞の殺傷効果が得られる。この点において、いわゆる42℃を目標温度としたマイルドな温熱療法に比較して、高温を発生させる強力かつ局所的な温熱療法と呼ぶことができる。放射線療法との併用が行われており、極めて治療予後の悪い神経膠芽腫に対して強い延命効果が報告されている。化学療法の感受性の増強も期待されるはずだが、高熱にさらされて抗がん剤が変性してしまうため、行われていない。

神経膠芽腫は、脳原発性腫瘍の約1割を占め、中年以降の男性に多い。前頭葉および側頭葉に好発し、進展が早いと多く症例では手術による根治が難しい。先進国だけで年間に数万人が発症されるとされるが、最も予後の悪い腫瘍の1つであり、遠隔転移が極めてまれにもかかわらず5年生存率は1割以下である。このような予後不良のがん種に対して、マグフォース社の温熱療法が高い治療効果を示すのは、決して不思議ではないが、現在では米国を中心として肝がんなどの一般的ながんに対する臨床試験が進んでいる。肝がんに対しては局所塞栓療法に鉄粒子を用いることにより肝細胞がんを高熱で死滅させるものであり、今後はすい臓がんも含めて幅広い難治性がんに応用が期待されている。

## 5. 磁性抗がん剤と温熱療法

鉄粒子を神経膠芽腫に注入して温熱療法が可能なら、磁性抗がん剤を使用したら、さらに治療効果が上がるはずである。鉄粒子自体には抗がん作用はないが、磁性抗がん剤には抗がん作用があるためである。さらに磁性抗がん剤の抗がん作用は、内因性の薬理活性そのものであるため、交流磁場印加によって発熱しても失活しない。鉄粒子に抗がん剤を加える場合だと、鉄粒子の発熱によって抗がん剤が失活してしまう。

局所投与ではなく、経静脈からの全身投与などでも、磁性抗がん剤は効果を発揮する。全身投与した磁性抗がん剤を、磁石でがん局所に集積すれば、薬剤濃度が圧倒的に高くなる。したがって少量の抗がん剤で治療効果を発揮できるため、副作用も軽減される。さらにMRIで映るため、局所の集積量だけでなく、肝臓や腎臓への集積も定量できる。したがって、治療効果の発現を待つことなく、投与したその日に投与量が適切であるのか、副作用の発現はどのくらいあるのかを推定することができる。つまり、抗がん剤の治療が、オーダーメイドとなる。このように、磁性という新しい特性を抗がん剤に加えるだけで、これまでは考えられなかった多数の薬物治療の可能性が見えてくる。

## 6. 磁性医薬品の開発

津波による節電規制にずいぶん悩まされたが、磁性抗がん剤の構造解析が理化学研究所のスプリング8を用いて行われた。この結果として、「磁性を生み出す構造

## 磁性医薬品の開発

### 他業種の成熟技術の導入によるブレークスルー

的なメカニズム」が明らかとなった。この構造を応用することにより、既存の医薬品化合物に磁性特性を付加することが考えられた。磁性特性を付加することによるメリットは、抗がん剤において大きい。すでに複数の医薬品が磁性化され、医薬品としての薬理活性を維持しながら磁性特性を持つようになった化合物が合成されている。このような化合物は磁石によって物理的に誘導させることが可能なだけでなく、磁性によってMRIによる造影も可能である。このためMRIに映る薬剤として、その体内分布が可視化できるだけでなく、局所の集積量を定量することも可能である。現在の抗がん剤の投与量の決定は、半世紀も前に考案された、身長と体重を基にした体表面積に基づいている。年齢や性別、あるいは肝臓や腎臓の機能に基づくものではなく、身長体重に基づいて初期投与量が決定されている。また、がん組織への移行量に基づいた計算でもない。今後高齢者のがんが増え続けるわが国には、高齢者にも優しい抗がん剤治療が必要になってくるのではないだろうか。

## おわりに

現在の中国は、かつての日本である。日本の高度成長期には、重厚長大産業をはじめとしてさまざまな企業に膨大な技術の蓄積が行われた。しかるにそのような技術は他業種に出ていくことはなく、その企業内で独自の進化を遂げてしまった。そのために、応用限界に達し、飽和的な技術となり、それ以上の付加価値を生み出すことがなくなった。これが日本の経済成長の停滞の原因の1つであると考えている。われわれがたまたま扱った第一原理解析は、重工業における機能材料研究において一般的な技術であり、日本の技術としては業界内では世界先端を行っている。皮肉なことにその先端性のゆえに、他業種に応用されることがなかったのである。われわれの開発は、そのようなガラバゴス技術の1つの応用例にすぎないと考えている。わが国の一般産業界には、第二、第三のガラバゴス技術が蓄積されており、優秀な研究者を含めて、応用されることを待っているのではないか。

応用を見つけ出すコツは、頭から応用を否定しないことである。医学と産業界のトップが、技術を見せあおうとまずは決めることである。医学者は、そんな応用は無理と決め込まないで、自分たちの研究をひたすら説明することが大事である。その際に、相手がどれだけわかっ

てくれなくても、一生懸命説明し続けること。産業界の技術者は、トップクラスの人材を選ばなくてはならない。その分野のトップの技術者を充てるべきである。そして、簡単な応用を考えてしまうのではなく、5年、10年の時間枠で開発を考えられるような人材を充てるべきである。そして何よりも大事なことは、科学常識のない医学研究者に対して腹を立てずに説明し続けることのできる根気を持ち主であることである。

われわれのような医学部と重工業の連携が引き金となり、1人でも多くの異分野の技術者が医学に興味をもっていただき、また医学者も産業界の技術に興味をもっていただき、通常なら考えられない異業種交流によって、新しい技術の転用が盛んとなり、21世紀に新しい日本の経済技術の成長の引き金となることを願っている。

### 参考文献

- 1) Onda T et al. : *J. Biol. Chem.*, 276 : 47785-47793, 2001
- 2) Eguchi H and Ishikawa Y. : *Lett. Drug Des. Discov.*, 4 : 434-441, 2007



YOKOHAMA

# 横浜

情報誌  
55へ

●報道部 ☎045(227)0140  
☎045(227)0153

石川義弘教授は、がん細胞に直接集積し、しかも少量で治療効果を発揮する副作用の少ない抗がん剤による治療法の開発に取り組んでいる。

## がん治療

# 磁石の力応用試みる

がんが集まっているかをMRIで確認することができ、投与量の調節も可能となる。現在、磁性を適応しやすい臓器(胸部、口腔、手足、皮膚など)をターゲットにして、病態に見合った誘導技術を開発に取り組んでいる。

「抗がん治療は、手術、放射線治療と並び「がん治療の3本柱」といわれている。手術と違い体にメスを入れることはないが、石川教授は「一方で副作用が強く問題点も多い」と指摘する。

「例えば、抗がん剤は投与すると体全体に運ばれるため、がん細胞だけでなく正常な細胞も攻撃してしまふ。また、抗がん剤の投与量は患者の身長と体重だけ

で決められていて、年齢や、がんにとだけ抗がん剤が運ばれるかは関係ない」ところ、石川教授は、抗がん剤の物理学的な性質に着目した。「物理学において、炭素や窒素系の中で磁性を有するものがあるというのが常識。しかし、医学への応用

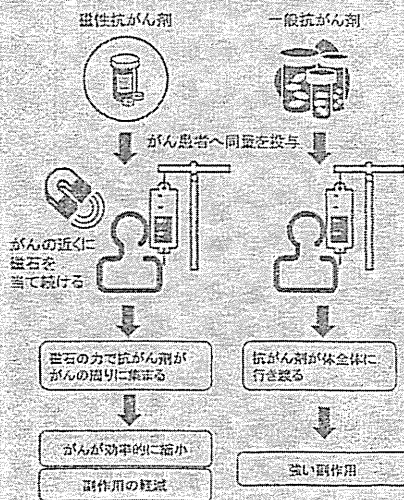
## 赤松医院の受け橋

中大先端研究

3



石川 義弘 教授



# IHI : Patent Issued for Drug, Drug Guidance System, Magnetic Detection System, and Drug Design Method

04/16/2014 | 08:13pm US/Eastern

Recommend:



0

By a News Reporter-Staff News Editor at Biotech Week -- IHI Corporation (JP) has been issued patent number 8691261, according to news reporting originating out of Alexandria, Virginia, by NewsRx editors (see also [IHI Corporation](#)).

The patent's inventors are Eguchi, Haruki (Tokyo, JP); Ishikawa, Yoshihiro (Tokyo, JP).

This patent was filed on July 18, 2012 and was published online on April 8, 2014.

From the background information supplied by the inventors, news correspondents obtained the following quote: "Generally, drugs administered to the living body reach target sites and cause therapeutic effects by exerting pharmacological effects at the localized target sites. However, there will not be a cure if drugs reach tissues other than the target sites (that is, normal tissues). Consequently, how to guide drugs to the target sites efficiently is important in terms of therapeutic strategy. Such a technology for guiding drugs to the target sites is called drug delivery and research and development thereof have been actively carried out in recent years. These drug delivery methods have at least two merits. One is that a sufficiently high drug concentration is obtained in affected tissues. This is advantageous because pharmacological effects are achieved only when the drug concentration in the target site is higher than a certain value, and therapeutic effects can not be expected when the concentration is low. Second is that the drug delivery methods guide drugs to affected tissues only and do not guide drugs to normal tissues unnecessarily. Side effects can thereby be suppressed.

"Such drug delivery methods exert their effects most in cancer treatments using anticancer agents. Since most anticancer agents suppress cell growth of cancer cells which are actively dividing, they also suppress cell growth in normal tissues where cells are actively dividing such as, for example, bone marrow, hair-roots, or gastrointestinal mucosa. On this account, side effects such as anemia, hair loss, and vomiting appear in cancer patients who have received administration of anticancer agents. Dosage has to be restricted since these side effects would be heavy burdens on patients and thus, there is a problem in that pharmacological effects of anticancer agents cannot be obtained sufficiently. Furthermore, there is a concern of patients dying due to the side effects in worst cases. Accordingly, it is hoped that cancer treatments can be carried out efficiently while suppressing the side effects by guiding the anticancer agents until they reach cancer cells with drug delivery methods and allowing the agents to exert their pharmacological effects on cancer cells, specifically.

"Apart from anticancer agents, for example, application of the drug delivery methods to agents for treating male erectile dysfunction is considered. There are examples of significant systemic hypotension resulting in deaths caused by the use of agents for treating male erectile dysfunction when combined with nitro preparations and thus, it is a problem particularly for males of middle and old age with heart disease. This is because the agents for treating erectile dysfunction do not necessarily concentrate at the target site, act on systemic blood vessels, and thereby increase vasodilation effects of nitro preparations. Accordingly, it is considered that the side effects resulting from the combined use with nitro preparations can be suppressed by guiding the agents for treating male erectile dysfunction until they reach the target site with drug delivery methods and allowing the agents to exert their pharmacological effects on the target site specifically.

"As a specific method of drug delivery methods, for example, guidance to the target site using supports (carriers) is being studied and this method is to load drugs onto supports that tend to concentrate in the target site and thereby make the supports transport the drugs to the target site. As supports, use of various types of antibodies, microspheres, or magnetic bodies has been discussed. Among them, magnetic bodies are those that are regarded as particularly hopeful and a method to attach the supports, which are magnetic bodies, to the drugs and make them accumulate in the target site by means of a magnetic field has been examined (for example, refer to the following Patent Document 1). Since this guiding method is easy and simple and makes treatment which targets the target site possible, it is considered to be an effective method especially for anticancer agents with high cytotoxicity. Patent Document 1: Japanese Laid-Open Patent Application No. 2001-10978"

Supplementing the background information on this patent, NewsRx reporters also obtained the inventors' summary information for this patent: "However, when the supports, which are magnetic bodies, are used as carriers as described above, difficulties in oral administration, the large size of carrier molecules in general, or technical problems in bond strength and affinity with the drug molecules have been pointed out and thus, practical application has been difficult.

"The present invention addresses the abovementioned problems, with an object of realizing a drug delivery system which is capable of solving conventional technical problems and which is easy to put into practical application.

"In order to achieve the above object according to a first aspect of the present invention relating to a drug, the drug is composed of an organic or inorganic compound, and is made magnetic by modification of side chains and/or crosslinking between side chains.

"According to a second aspect of the present invention relating to a drug, the organic compound in the first aspect is forskolin.

"Moreover, as a third aspect of the present invention relating to a drug according to the first aspect, the organic compound is a composition effective in the treatment of male erectile dysfunction.

"Moreover, as a fourth aspect of the present invention relating to a drug according to the first aspect, the inorganic compound is a metal complex.

"Moreover, as a fifth aspect of the present invention relating to a drug according to the fourth aspect, the metal complex is a cis geometric isomer with anticancer properties.

"Moreover, as a sixth aspect of the present invention relating to a drug according to the fifth aspect, the cis geometric isomer is cisplatin.

"Moreover, as a first aspect of the present invention relating to a drug guidance system, a drug of any one of the above first to sixth aspects administered to a body is guided to a predetermined target site using the magnetism of the drug.

"Moreover, as a first aspect of the present invention relating to a magnetic detection system, by detecting magnetism of a drug of any one of the above first to sixth aspects administered in a body, the dynamics of the drug are detected.



"Moreover, as a first aspect of the present invention relating to a drug design method, a molecular model having modified side chains and/or crosslinked side chains is set with respect to an organic or inorganic compound used as a drug; whether or not the molecular model is magnetic is determined from a spin-charge density distribution obtained by a numerical calculation for the molecular model; and then the drug is designed based on the molecular model that has been determined to be magnetic.

"Moreover, as a second aspect of the present invention relating to a drug design method according to the first aspect, whether the molecular model is ferromagnetic or ferrimagnetic is determined based on the spin-charge density distribution.

"Moreover, as a third aspect of the present invention relating to a drug design method according to in the first aspect, the magnetic strength of the molecular model is determined based on the spin-charge density distribution.

"According to the present invention, since drugs themselves will be magnetic, it is possible to guide the drugs to the target sites in the body by use of magnetism of the drugs themselves without using supports made from magnetic bodies as in the conventional cases. As a result, conventional problems such as difficulties in oral administration, the large size of carrier molecules in general, or technical problems in bond strength and affinity with the drug molecules can be resolved. Furthermore, it is possible to realize a drug delivery system which is easy to put into practical application."

For the URL and additional information on this patent, see: Eguchi, Haruki; Ishikawa, Yoshihiro. Drug, Drug Guidance System, Magnetic Detection System, and Drug Design Method. U.S. Patent Number 8691261, filed July 18, 2012, and published online on April 8, 2014. Patent URL: <http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO2&Sect2=HITOFF&p=86&u=%2Fnethtml%2FPTO%2Fsearch-bool.html&r=4261&f=G&l=50&co1=AND&d=PTXT&s1=20140408.PD.&OS=ISD/20140408&RS=ISD/20140408>

Keywords for this news article include: Cancer, Therapy, Oncology, Pharmacology, IHI Corporation, Drug Development, Drug Delivery Systems.

Our reports deliver fact-based news of research and discoveries from around the world.  
Copyright 2014, NewsRx LLC

(c) 2014 Biotech Week via NewsRx.com


トランスレーショナルリサーチを支援する

遺伝子医学 MOOK 24

Gene & Medicine

# 最新生理活性脂質研究 —実験手法, 基礎的知識とその応用—

別刷

 メディカルドゥ

## 11. 大動脈瘤の進展と PGE<sub>2</sub>

横山詩子・石川義弘

大動脈瘤は動脈硬化性疾患の重篤な合併症であり、近年、高齢者の増加に伴い患者数が増加している。大動脈瘤は血管壁内の炎症と弾性線維をはじめとした細胞外基質の分解を特徴とする進行性の致死性疾患である。しかしながら、現在では外科的治療が主流であり、進行を抑制する薬物治療は存在しない。大動脈瘤の病変組織ではプロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) が多く産生されることが知られている。本稿では、PGE<sub>2</sub> とその受容体シグナルが大動脈瘤の進行に寄与するメカニズムと、PGE<sub>2</sub> 受容体拮抗薬がその進行を抑制する可能性について、われわれの知見を交えて概説する。

### はじめに

プロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) は、生体膜の構成成分であるアラキドン酸を基質として産生される代表的な脂質メディエーターであり、心血管系の様々な病態に伴い産生が亢進し、心血管系での作用が注目されている。大動脈瘤では PGE<sub>2</sub> の産生が亢進していることが知られており、大動脈瘤の進行・増悪に寄与している可能性が高い。大動脈瘤における PGE<sub>2</sub> とその受容体シグナルの役割と、その受容体を標的とした治療薬の開発の可能性について、われわれの知見を交えて紹介する。

### I. 大動脈瘤について

#### 1. 大動脈瘤の疫学と治療

大動脈瘤は加齢とともに罹患率が上昇し、エコーによるスクリーニングでは60歳以上の男性では人口の4~5%が3cm以上の大動脈瘤を有していたと報告されている<sup>1)</sup>。また、大動脈瘤は進行性の疾患であり、大動脈瘤径は平均して年間2mm

程度拡大するとされる<sup>2)</sup>。大動脈瘤の径が55mmを超えると破裂のリスクが高まるため、これらの患者では人工血管置換術または自己拡張性スプリング(ステント)に人工血管(グラフト)を縫着したステントグラフトの留置が行われている。しかしながら、大動脈瘤の進行を抑制する根本的な薬物治療は現在存在しない。

大動脈瘤は無症状のうちに経過し突然破裂に至るが、破裂後の救命は極めて困難なうえ根本的治療が存在しないなど、医学上の大きな問題点となっている。日本血管外科学会の2010年度全国集計では、腹部大動脈瘤の手術8610例のうち、破裂症例の手術死亡は16.6%で、非破裂例の0.60%に比較して極めて高率である。10年間の経過で、約30%の患者は破裂または手術を経験すると報告されている<sup>3)</sup>。

#### 2. 大動脈瘤の病態と進行のメカニズム

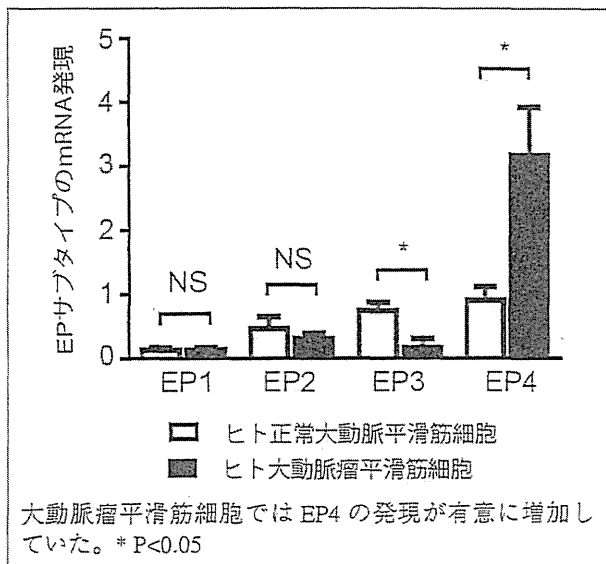
大動脈瘤は、血管弾性線維を主体とする細胞外基質が減少するために血管壁が脆くなり、血圧負荷のため血管が拡大してゆくことで増悪する。マ

#### Key words

プロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)、EP4、大動脈瘤、弾性線維、細胞外基質、平滑筋細胞、マトリクスメタロプロテアーゼ (MMP)、インターロイキン6 (IL-6)、ApoE 欠損マウス

クロファージやリンパ球を主体とする炎症細胞が血管壁に浸潤し、炎症を持続させることでマトリクスメタロプロテアーゼ (MMP) <sup>48)</sup> の活性が上昇し、細胞外基質の断裂や減少が起こる<sup>4)</sup>。特にインターロイキン 6 (IL-6), IL-1 $\beta$ , 単球走化活性因子 (MCP-1) などが炎症性メディエーターとして働くことが知られており<sup>49)</sup>、主に MMP-2 と MMP-9 が弾性線維などの細胞外基質の分解に関与する<sup>7)</sup>。

図① ヒト大動脈瘤組織からの初代平滑筋培養細胞における PGE<sub>2</sub> 受容体 EP1 ~ 4 の mRNA の発現 (文献 11 より)



PGE<sub>2</sub> は、大動脈瘤で産生が亢進していることが知られている<sup>50)</sup>。PGE<sub>2</sub> の産生酵素であるシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) の欠損マウスや、COX-2 抑制薬を用いた検討により<sup>51)</sup>、COX-2 の抑制が大動脈瘤を抑制すると報告されている。このことから、PGE<sub>2</sub> が大動脈瘤の病態の進行に大きく関与していると考えられる。

## II. PGE<sub>2</sub> と大動脈瘤

### 1. PGE<sub>2</sub> 受容体の発現

前述のように、PGE<sub>2</sub> が大動脈瘤の進行に関与している可能性が過去の報告から示されていたことから、われわれは PGE<sub>2</sub> 受容体である EP1 ~ 4 についてヒト大動脈瘤組織での発現を検討した。正常大動脈に比べて、大動脈瘤部位の平滑筋細胞には EP4 が多く発現することを見出した (図①)<sup>11)</sup>。また EP4 の発現分布は血管弾性線維の破壊がみられる部位と一致しており (図②), EP4 の発現強度と弾性線維形成の程度には有意な負の相関があることが 8 名の腹部大動脈瘤患者の組織から示された (表①)。大動脈瘤組織中のマクロファージが EP4 を多く発現することは知られていたが<sup>12)</sup>、血管組織の大半を占める平滑筋細胞でも大動脈瘤で EP4 が過剰に発現することが明らかとなった。

図② ヒト正常大動脈と大動脈瘤組織における弾性線維形成と EP4 の発現 (文献 11 より)

