

# 生体リズムの分子機構を基盤とした臨床薬剤学： 癌細胞を標的とした時間薬物送達システム

松永直哉<sup>✉</sup>

九州大学大学院 薬学研究院 薬剤学分野

## はじめに

この度は、第21回 日本時間生物学会学術奨励賞を受賞させていただきましたことを心より感謝申し上げます。理事長の近藤先生、事務局長の近藤先生また選考委員長の柴田先生をはじめといたします選考委員の先生方に、深く御礼を申し上げます。また、学生時代よりご指導を賜っております第21回時間生物学会学術大会長の戸先生、大会事務長の小柳先生にこの場をお借りいたしまして感謝の意を表します。本受賞は、多くの先生方の細やか指導と、昼夜を問わない研究を共にしてくれた学生の方々のおかげであります。本稿では、医療薬学研究との出会いと、現在の取り組みを寄稿させていただきますと思います。

## 1. 医療薬学研究との出会い

平成18年度より学校教育法が改正され薬学部が、4年制から6年制学部となり、もうすこしで10年が経とうとしています。これら改正は、現在の医療技術の高度化、医薬分業の進展等に対応できる、高い資質を持つ薬剤師養成が目的とされています。しかしその一方で、約20年前には、すでに九州大学で国立大学としては初めての試みとして医療薬学専攻分野が設置されていました。この医療薬学専攻分野薬物動態学教室 教授 樋口 駿先生は、薬物動態学を駆使し医療に通じる薬学研究をされていました。

この薬物動態学教室には、現九州大学大学院 薬学研究院 薬物動態学分野 教授の家入一郎先生ならびに現九州大学大学院 薬学研究院 薬剤学分野

教授であり薬学部長の戸茂弘先生がおられました。家入先生は、薬物の効果副作用の個人差の機構の解明、そして戸先生は薬をいつ服用すれば効果を最大にまた副作用を最小にできるかという個体内変

動（概日リズム）の研究をされていました。これら研究は、医療現場での問題点解決（トランスレーショナルリサーチ；TR）、さらにテーラーメイド医療に向けた取り組み（リバーストランスレーショナルリサーチ；rTR）でした。薬剤師であり研究者である先生方が科学的視点より、医療現場における問題を解決し、基礎研究を医療現場に還元していく姿勢は、非常に魅力的で憧れを抱いていました。現在、私は戸先生の下で、生体リズムの分子機構を薬剤学的視点より解析し、医療現場における問題点解決や、テーラーメイド医療への応用に向け研究をしています。

## 2. 薬剤学とは

薬剤学は、「薬物を種々の部位から投与するための製剤的工夫を凝らし、体内での薬の動きを科学的に制御する手法を構築するための学問である。（Perspective 薬剤学 監修 戸茂弘）」と教えられています。つまり、薬物が生体に投与され効果を発揮する前後に関わるすべての過程に関連する学問であります。

薬物は、必要な量とタイミングに作用部位に到達できることで最大の効果を発揮しやすくなります。最近では、製剤的工夫により、量と時刻がコントロール可能となっています。これら技術は、総称して薬物送達システム（Drug Delivery System; DDS）と言われています。DDSは生体内での薬物の移行過程の制御を目的として設計され、表1に示すように3つの移行過程の制御があります。またこれら移行過程の制御手法として、剤形の形状に機能を修飾する物理化学的手法、薬物のプロドラッグ化などの化学的手法、生体膜の薬物透過性を改善する吸収促進剤や細胞膜に存在するレセプターを標的にするなどの生物学的な機能を利用した生物学的手法

✉matunaga@phar.kyushu-u.ac.jp

表1 薬物送達システム (DDS) の分類  
Perspective 薬剤学より改変

DDS種類			
薬物 放出制御	<b>注入型の放出制御</b> ・埋め込み型注入システム** ・エマルジョン** ・マイクロスフィア**	<b>外用の放出制御</b> ・口腔粘膜適用製剤** ・眼内治療システム** ・経皮治療システム (TDS)** ・子宮内投与避妊システム**	<b>経口の放出制御</b> ・浸透圧ポンプ** ・消化管移動制御** ・放出開始時間制御製剤** ・徐放経口製剤**
吸収過程 の制御	<b>吸収過程の制御</b> ・吸収促進剤** ・プロドラッグ** ・イオントフォレイシス ・ソノフォレイシス	<b>新しい投与経路の開発</b> ・直腸投与** ・経鼻投与** ・経呼吸器投与** ・経膈投与	
標的 指向化	<b>能動的ターゲティング</b> ・熱感受性リボソーム ・磁性誘導 ・抗体修飾 ・糖鎖修飾	<b>受動的ターゲティング</b> ・低分子プロドラッグ** ・高分子修飾タンパク質** ・高分子化プロドラッグ ・高分子マイクロスフィア ・リボソーム** ・リピッドマイクロスフィア**	<b>医療技術の利用</b> ・超音波ガイド局所注入** ・リポドール動注療法** ・選択的動脈カテーテル** ・化学塞栓治療** ・昇圧化学療法**

\*\* ; 実用化段階の製剤

が用いられています。私は、標的指向化DDSに着目し、生体リズムの分子機構を基盤とした新規の薬物送達方法の構築を目指しました。

### 3. トランスフェリンレセプター (TfR) を標的とした薬物送達システム (DDS)

現在、日本では3人に1人が癌で死亡することが知られています (厚生労働省)。よって癌は国民病ともいわれ、「がん対策推進基本計画」が設けられるなどしていますが、未だ課題が多くあり新しい治療法や診断方法の確立が望まれています。癌治療は、大きく「手術療法」「化学 (薬物) 療法」「放射線療法」と大きく3つに分類されます。中でも薬物療法は、手術や放射線治療などの局所的な作用のみならず、広範囲に作用することから、血液系の癌や癌の他臓器への転移や転移の可能性が考えられる場合などに対応できる有用な治療法であります。しかし薬物療法に用いる抗癌剤は、正常の細胞にも作用することから、有害な作用がでる事が多いため、癌細胞や癌組織により選択性の高い治療薬の開発が望まれています。そこで我々は、癌細胞により多くの薬物を送達させるため、癌細胞に多く発現する鉄の取り込みに関わるレセプター、トランスフェリンレセプター (TfR) に着目しました。

TfRは、リガンドであるトランスフェリン (Tf) を細胞内在化する能力があることから、Tfを結合した物質は効率よく細胞内に輸送される特性を持ちます (1)。この機能からから、TfRが多く発現する細胞、特に癌細胞への薬物の標的指向性の向上、および細胞病理学的診断解析などの実用性が高い分

子として着目せられています。現在、世界中で活発に本分子を標的とする癌治療戦略が考えられている点からも、重要性が示唆されます。

リガントであるTfを利用した製剤は数多く開発されています (1)。低分子化合物、タンパク質、核酸、ナノ粒子およびウイルスなどにTfを結合させ、癌細胞への物質送達を目指した製剤です。その製剤の中に、既存の薬剤を応用できるなどの有用性より、脂質二重膜からなる薬物運搬体 (キャリア) のリボソームが注目されています。リボソームは、その脂質構造より、内部に薬剤を封入でき、またその脂質膜にタンパク質、抗体などを修飾結合できることから、現在多機能性のリボソームが開発されています。よって我々は、帝京大学薬学部 丸山一雄 教授との共同研究により、Tf-リボソーム製剤を用いた時間薬物送達方法の研究を行うことにしました (2)。

### 腫瘍細胞のTfRシステムの日周リズムに着目した薬物送達システム

過去の報告より、癌細胞の増殖パターンには日周リズムが認められます (3)。そこで、マウスに癌細胞を移植した、担癌モデルマウスを作成し、癌組織におけるTfRの発現リズムを解析しました。その結果、TfR mRNA およびタンパク質の発現に日周リズムが存在することを明らかとしました (4)。そこで本結果を応用し、これら日周リズムのタイミングとTf-リボソーム製剤を組み合わせた新しい薬物の送達方法を考案しました。

まず初めに、培養細胞を用いTfR発現リズムに依

## Tf-Liposome製剤を用いた時間薬物送達方法

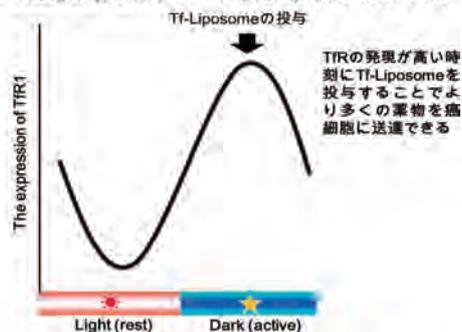


図1 時間薬物送達システム (DDS) の模式図

存したTf-リポソーム製剤の細胞内への取り込みを確認しました。培養細胞に高濃度血清処理を施すことにより、生体で認められる分子時計リズムを再現できます (5)。そこで培養Colon26腫瘍細胞に高濃度血清処理を施し、経時的に細胞のTfR1の発現量を測定しました。その結果、約24時間周期の発現の増減をくりかえしたことから、細胞内因子によりリズムカルに発現が制御されている可能性が示唆されました (4)。

さらに、TfRの発現が低値を示す時刻と高値を示す時刻に抗がん剤オキサリプラチン (L-OHP) 封入Tf-リポソーム (Tf-lipo-L-OHP) を暴露し細胞内L-OHP取り込み量を測定しました。その結果、TfRの発現量の増減と対応したL-OHP細胞内取り込みが認められました (4)。その一方で、非同調細胞ではTfRの発現リズムが認められず、Tf-lipo-L-OHPの取り込み量も、時刻に差異は認められませんでした。

また、腫瘍移植モデルマウスを用いた検討では、TfR1発現量が低値を示す9時と高値を示す21時にTf-lipo-OHPを投与した結果、腫瘍中のL-OHP濃度は、9時と比較し21時投与群において高値を示しました (4)。また、抗腫瘍効果を検討した結果、9時投与群と比較し腫瘍内L-OHP取り込み量が増大した21時投与群において抗腫瘍効果が増大しました (4)。TfRの発現リズムにTf-リポソームなどのDDSを組み合わせた薬物治療方法は、薬物の作用点に薬物を効率よく送達できる新規の時間薬物送達方法として応用できると考えられました (図1)。

## おわりに

未だ医療現場では多くの問題点があり解決が必要とされる分野は多く存在します。その一方で、近年も新規の体内時計機構が次々と明らかにされていますが、私は薬剤学的視点より体内時計の分子機構を育薬創薬研究に活かしていきたいと思っております。

## 引用文献

1. Daniels TR, Bernabeu E, Rodríguez JA, et al: Biochim Biophys Acta 1820:291-317 (2012)
2. Suzuki R, Takizawa T, Kuwata Y, et al: Int J Pharm 346:143-150 (2008)
3. Nakagawa H, Koyanagi S, Kuramoto Y, et al: J Pharmacol Sci 107:401-407 (2008)
4. Okazaki F, Matsunaga N, Okazaki H et al: Cancer Research 70: 6238-6246 (2010)
5. Balsalobre A, Damiola F, Schibler U: Cell 93:929-937 (1998)