

令和元年5月31日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16563

研究課題名(和文) KPCLマウスによる可変型DDSの癌微小環境内分布不均一性の解明とその改変

研究課題名(英文) To elucidate distribution heterogeneity in cancer microenvironment of variable DDS using KPCL mice and its modification.

研究代表者

江口 大樹 (EGUCHI, Daiki)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：90726390

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：古細菌由来のタンパクから成るナノ粒子を用いた可変型ドラッグデリバリーシステム(DDS)を使い、ガドリニウムMRI造影剤を結合させてルシフェラーゼ発現膵癌自然発癌マウス(KPCLマウス)での腫瘍微小環境を含めた体内分布を観察した。このDDSは容易に粒子サイズを調整することができ、DDSのサイズによって異なる分布、集積を示したことから、より効果的なDDSのサイズを見出すことができた。また、膵癌の高い治療抵抗性の原因の一つと考えられている豊富な間質組織を、一部ではDDSが貫通している様子が観察され、造影剤としてのみならず、治療薬のDDSキャリアとしても有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は治療抵抗性の高い膵癌における有望な治療戦略の一つであるドラッグデリバリーシステム(DDS)に関して、特に腫瘍微小環境を含めた腫瘍内分布を解析し、DDSの可変性を利用して腫瘍内分布の不均一性を改善して治療効果を向上させることを目的として行った。膵癌自然発癌マウスを用いた実験結果から、より効果的なDDSのサイズを見出すことができた。またDDSが膵癌の治療抵抗性の主な原因の一つである豊富な間質を貫いて腫瘍に到達していることが確認できた。これらの結果から、このDDSを治療薬に用いることで膵癌の治療成績向上が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We created a variable drug delivery system (DDS) using nano particles and analyzed its distribution in the tumor microenvironment of genetically engineered spontaneous pancreatic carcinogenic model mice with luciferase (KPCL mice). Our variable nano system consisted of heat shock protein conjugated with gadolinium contrast agent for magnetic resonance imaging and could change its size easily. The Distribution and accumulation of the DDS in tumors varied depending on its size. We found the best size of DDS and it capable of penetrate stromal tissue. These results suggest that our DDS has a promising potential not only as contrast agent but as career of therapeutic agent and may improve prognosis of pancreatic cancer.

研究分野：医歯薬学

キーワード：膵癌 微小環境 DDS ナノ粒子

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

膵癌を代表とする難治性固形腫瘍は、早期から浸潤、転移を生じ、発見時に既に治癒切除が困難であることが多い。特に膵癌は5年生存率は最近30年間でほとんど改善が無く、膵癌の治療法の開発は社会的緊急性・重要度が高い。近年、新規抗癌剤や新たなレジメンなどの開発が進められているが、その効果は限定的で有害事象も大きいため、新規治療戦略の開発が必要である。また、膵癌の病理学的特徴として、desmoplasia と呼ばれる豊富な間質の増生があり、これが薬剤送達性の低下ないし治療抵抗性をもたらす主な原因の一つと考えられている。

これらの問題を解決して膵癌の治療成績の向上を図るためには、腫瘍特異的なドラッグデリバリーシステム (DDS) を用いて腫瘍内の薬剤分布不均一性を改善することが必要である。

### 2. 研究の目的

異なるサイズの DDS の腫瘍微小環境を含めた腫瘍内分布を分析し、その不均一性を解消することで、腫瘍への薬剤送達性を改善する。さらに、desmoplasia を制御し得る薬剤を同定し、DDS や既存の抗癌剤との組み合わせによって膵癌の治療成績向上につなげることを目的とする。

### 3. 研究の方法

ルシフェラーゼ発現膵癌自然発生モデルマウス (KPCL マウス) での可変型 DDS の腫瘍微小環境中の分布を分析する。容易にサイズ調整が可能な可変型 DDS の特性を利用して、複数のサイズの異なる DDS での腫瘍内分布評価を行って、腫瘍内の薬剤分布の不均一性を解消できる最適なサイズを同定する。さらに、既存の薬剤などで腫瘍間質の改変を行うことで薬剤送達効率の改善を図る。最終的に、最適化した DDS を用いて KPCL マウスへの薬剤投与実験を行い、その治療効果や安全性の評価を行う。

### 4. 研究成果

(1) 古細菌由来のヒートショックプロテインから成るナノ粒子を用いた可変型 DDS を使い、ガドリニウム (Gd) MRI 造影剤を結合させて膵癌自然発生マウス (KPC マウス) での腫瘍微小環境を含めた体内分布を観察した。この可変型 DDS はタンパクドメインの調整により容易に粒子サイズを調整することができる。膵癌細胞を用いた実験では、DDS のサイズによって異なる腫瘍内分布、集積率を示し、最も効果的な DDS のサイズを見出すことができた (図1)。

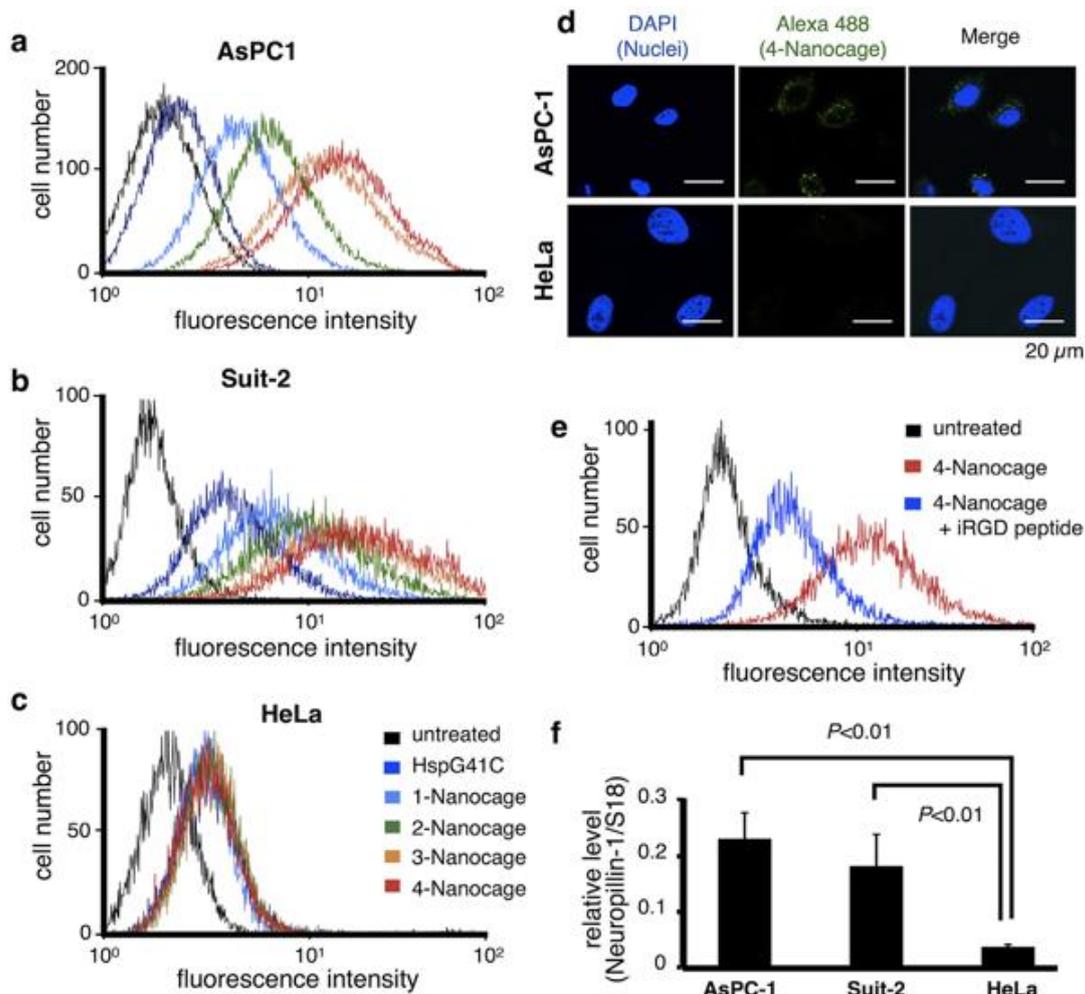


図1. 膵癌細胞と正常細胞への可変型 DDS の集積

DDS に結合させた Gd 造影剤は、DDS を用いないものと比較して MRI で腫瘍への高い集積を認め (図 2a)、膀胱癌の早期診断において非常に有用である可能性が示唆された。また、膀胱癌の高い治療抵抗性の原因の一つと考えられている豊富な間質組織を、一部では DDS が貫通して到達している様子が観察され (図 2b)、造影剤としてのみならず、治療薬の DDS キャリアとしても有用である可能性が示唆され、原著論文として発表した。

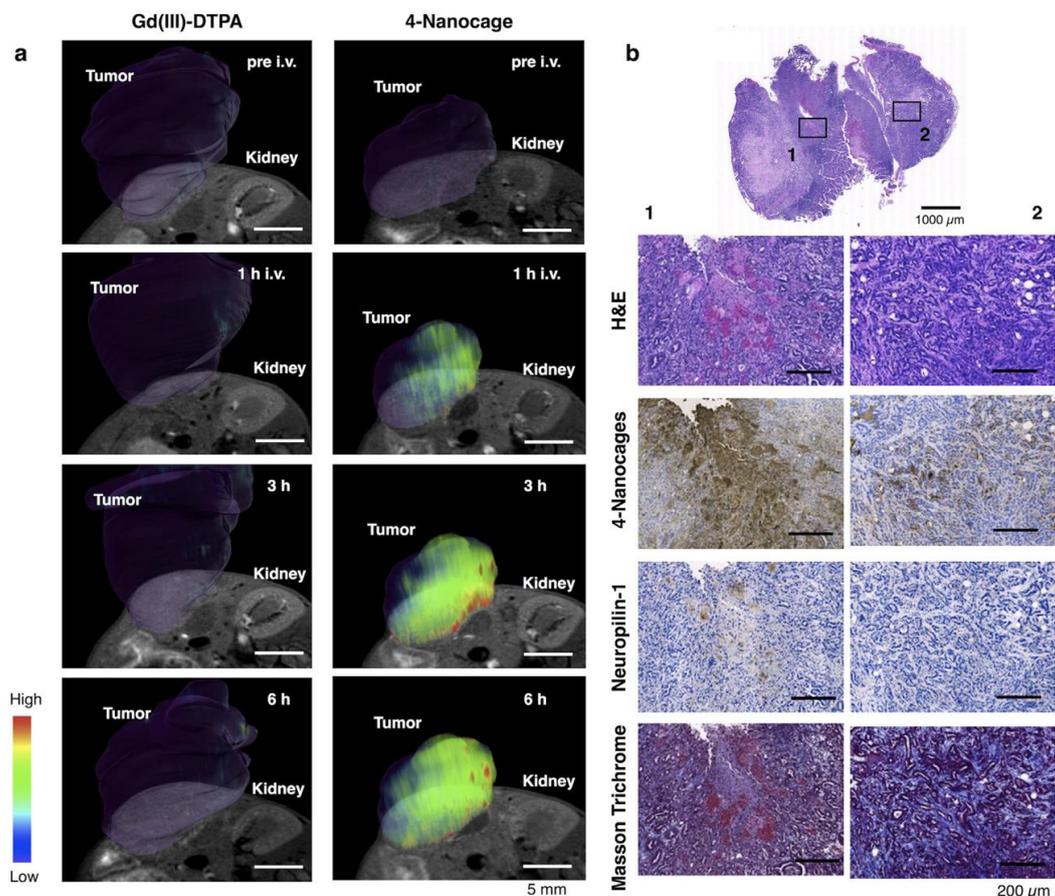


図 2. a)Gd 造影剤の腫瘍への集積, b)DDS の集積した腫瘍組織

(2) 膀胱癌に対する薬剤送達の障壁と考えられている豊富な間質についても同時に研究を進めており、膀胱細胞をはじめとした間質細胞の不活化によって間質増生を制御し得る薬剤のスクリーニングを行っている。スクリーニングでは既承認薬および未承認薬を対象とし、複数の有望な化合物を同定し、*in vitro* および *in vivo* での検証を進めている。さらに、より安定的に作製可能なナノ粒子 DDS キャリアの開発や、薬剤を内包したナノ粒子による治療実験を進行中

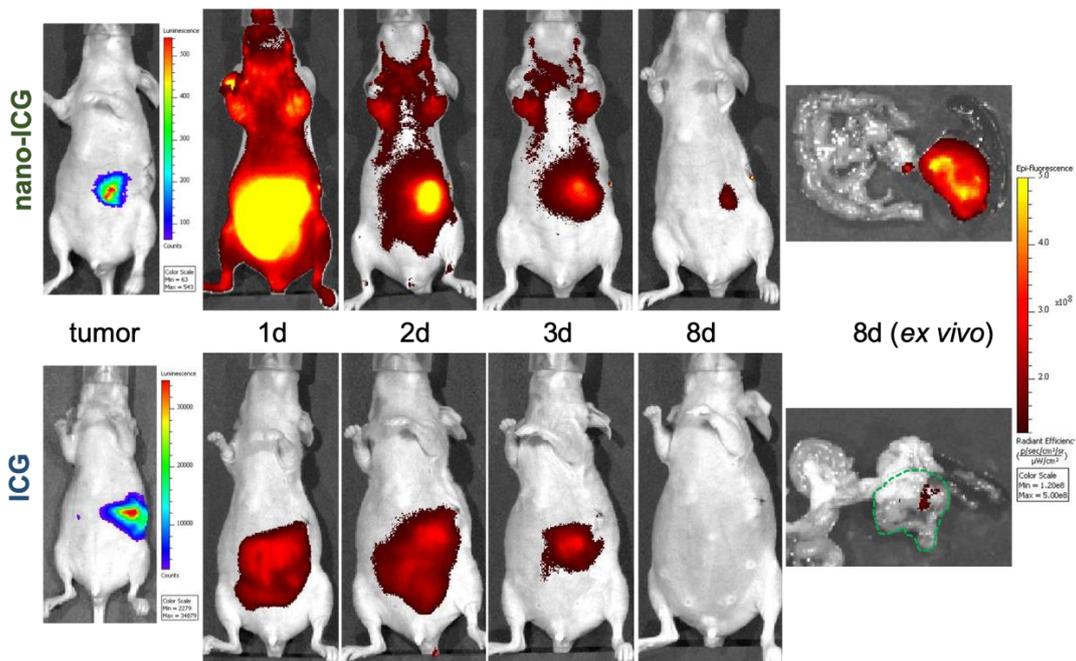


図 3. ICG の膀胱癌同所移植マウスモデルへの集積

である。最近の実験では、ICG を封入した高分子ポリマーから成るナノ粒子 DDS を用いて、膝腫瘍へ長期間にわたる集積を確認することができた (図 3)。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

Takahito Kawano, Masaharu Murata, Jeong-Hun Kang, Jing Shu Piao, Sayoko Narahara, Fuminori Hyodo, Nobuhito Hamano, Jie Guo, Susumu Oguri, Kenoki Ohuchida, Makoto Hashizume. Ultrasensitive MRI detection of spontaneous pancreatic tumors with nanocage-based targeted contrast agent. *Biomaterials*, 152: 37-46, 2018, 査読有, doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.10.029

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：なし

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号 (8 桁)：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：なし

ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。