

腫瘍血管標的ナノドラッグデリバリーシステムによる新規がん治療法

～腫瘍血管因子 Biglycan 阻害による癌微小環境の正常化が期待～

ポイント

- ・がんを養う腫瘍血管を特異的に標的とした新しいナノドラッグデリバリーシステムを開発。
- ・Biglycan の標的化により腫瘍血管の正常化やがん線維化の抑制などの効果が期待。

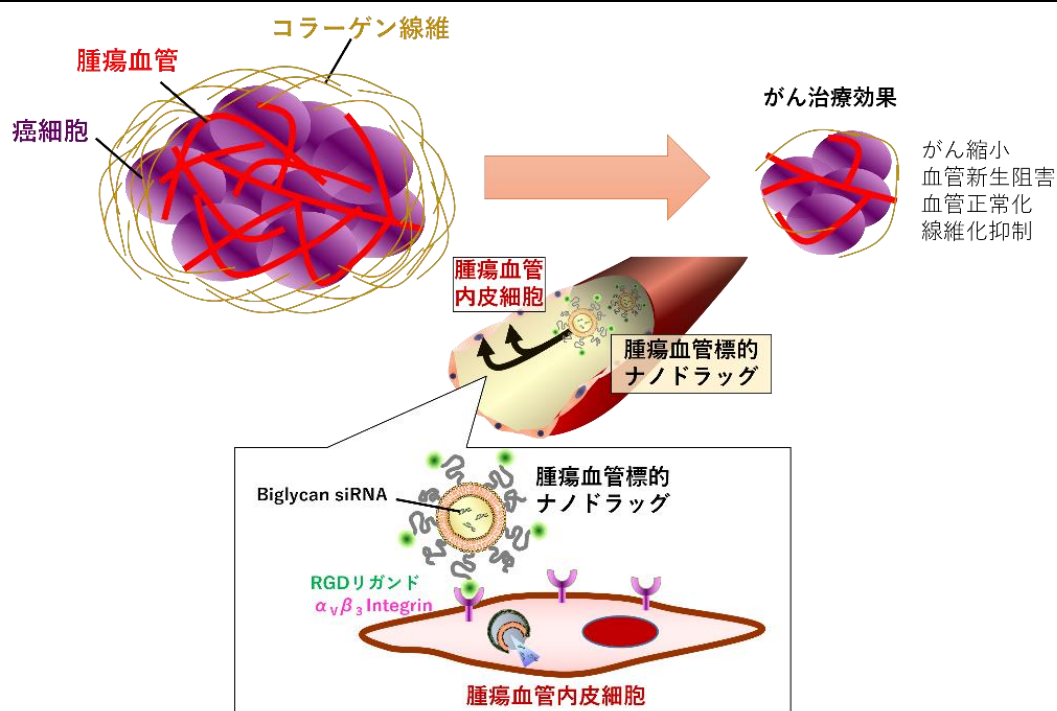
概要

北海道大学大学院歯学研究院の間石奈湖助教、樋田京子教授、同大学院薬学研究院の原島秀吉教授、北海道大学病院の樋田泰浩准教授らの研究グループは、腫瘍血管が発現する糖タンパク Biglycan^{*1} を標的とした腫瘍血管標的ナノドラッグデリバリーシステム^{*2}を開発し、Biglycan 阻害により抗腫瘍効果、血管新生阻害効果、さらに癌微小環境の正常化などの治療効果が期待できることを明らかにしました。

癌組織における血管は、未熟な構造をしているため、血管を介して運ばれる酸素や抗癌剤が血管外に漏れてしまい低酸素になることや抗癌剤治療効果が不十分となること、過度な線維化^{*3}が起きているため、がん細胞の足場となり悪性を誘導することや癌細胞を攻撃する免疫細胞が十分に遊走できないことが知られています。これらは癌治療の奏功性低下に繋がるため、解決すべき課題の一つです。

研究グループは腫瘍血管内皮細胞^{*4}が発現している Biglycan を特異的に抑制すると、血管が正常化し癌組織内が酸素化すること、癌の線維化が抑制されることなどを明らかにしました。マウスの腫瘍モデルにおいて腫瘍血管 Biglycan 阻害により治療効果が得られたことから Biglycan は新たな癌治療の標的となることが期待されます。

なお、本研究成果は、2022年3月9日（水）公開の *Cancer Science* 誌にオンライン先行公開されました。



本研究成果の概要図

【背景】

腫瘍血管は癌に栄養や酸素を供給するだけでなく転移の経路となるため、癌が増大し転移するのを助けています。一方で、放射線療法に必須な酸素や癌細胞を殺す抗癌剤、癌を攻撃する免疫細胞も腫瘍血管を通して癌組織内に運ばれるため、癌治療にも重要な役割を果たしますが、腫瘍血管は未熟で漏れやすいため、癌組織内にそれらを十分に運搬できないことも知られています。また、癌組織は過度に線維化され硬いことが多く、癌細胞を攻撃する免疫細胞が癌組織内へ遊走する際の障壁となります。このことは抗癌剤治療や免疫療法の奏功性低下に繋がるため、大きな問題の一つとされています。

血管新生阻害剤は、癌に栄養や酸素を供給する腫瘍血管を標的とする治療法として、現在多くの癌治療に用いられています。血管新生阻害剤は主に VEGF シグナルを標的としており、癌組織内の過剰な VEGF を阻害することによる血管正常化効果も知られています。しかし、VEGF は正常組織の血管新生にも必要な分子のため、正常血管の傷害による高血圧や出血など、時には重篤な副作用を引き起こすことが問題となっています。よって、腫瘍血管のみを標的とする血管新生阻害剤の開発が望まれています。

研究グループはこれまで腫瘍血管内皮細胞において発現亢進している糖タンパクの一つ Biglycan が腫瘍血管異常の原因となること (Yamamoto et al., Brit J Cancer 2012)や、周囲がん細胞の浸潤転移を誘導することを世界で初めて明らかにしました (Maishi et al., Sci Rep 2016)。さらに最近、肺癌患者の腫瘍血管の Biglycan が予後不良に関係すること (Morimoto et al., Thoracic Cancer 2021)、Biglycan ノックアウトマウスを用いた実験により、Biglycan 阻害が癌微小環境を正常化することを見出しました (Li et al., Breast Cancer Research 2021)。上記の研究によって、Biglycan を標的とすることによる抗腫瘍効果が期待されましたが、実際に Biglycan を標的とした薬剤による in vivo 腫瘍モデルにおける治療効果については不明でした。

これらのことから、研究グループは Biglycan siRNA を封入した腫瘍血管標的ナノドラッグデリバリーシステムを開発し、腫瘍血管の Biglycan 阻害による癌治療の有用性の有無を検討しました。

【研究手法】

腫瘍血管標的ナノドラッグデリバリーシステムによって、siRNA が腫瘍血管内皮細胞特異的にデリバリーされ、Biglycan 発現抑制効果が得られることを細胞及び担癌マウスを用いて検討しました。その後、担癌マウスに Biglycan siRNA を封入した腫瘍血管標的ナノドラッグ (Biglycan siRNA-MEND) を投与し、腫瘍組織標本を用いた免疫染色により腫瘍血管の構造や機能、低酸素領域の大きさ、がんの線維化などを評価しました。

【研究成果】

Biglycan siRNA を封入した腫瘍血管標的ナノドラッグが腫瘍血管内皮細胞に特異的に取り込まれること (図 1)、Biglycan 発現抑制効果が得られることを見出しました (図 2)。腫瘍血管 Biglycan 標的ナノドラッグ治療により抗腫瘍効果が得られました (図 3)。組織学的には腫瘍血管新生が抑制され、周皮細胞に被覆された血管数が増え血管の正常化が起きていること、それにより血管の機能が改善していることがわかりました (図 4)。また、癌組織内が酸素化していること、線維化が抑制されていることがわかりました。

以上より、腫瘍血管 Biglycan を阻害することで、腫瘍血管を含む癌微小環境の正常化を誘導することが示されました。

【今後への期待】

酸素や薬剤を運ぶ血管の正常化や癌組織の線維化抑制は、抗癌剤治療や免疫療法の効果増強に繋がることが期待されています。今後、Biglycan を標的とする阻害剤の実用化について研究が進むものと思われます。また、Biglycan が分泌タンパクであることから血液中にコンパニオン診断^{*5}にも応用が可能と考えられ、セラノスティクス^{*6}の実現が期待されます。

論文情報

論文名	Novel antiangiogenic therapy targeting biglycan using tumor endothelial cell specific liposomal siRNA delivery system (腫瘍血管特異的 siRNA デリバリーシステムを用いた biglycan を標的とした新規血管新生阻害療法)
著者名	間石奈湖 ^{1,2} , 櫻井 遊 ^{3,4} , 畠山浩人 ^{3,5} , 梅山悠伊 ¹ , 中村孝司 ³ , 遠藤力斗 ³ , Mohammad T. Alam ^{1,2} , Cong Li ¹ , Dorcas A. Annan ^{1,2} , 菊地 央 ^{2,6} , 森本浩史 ² , 森本真弘 ^{1,2} , 秋山広輔 ¹ , 大賀則孝 ¹ , 樋田泰浩 ⁷ , 原島秀吉 ³ , 樋田京子 ^{1,2} (1北海道大学大学院歯学研究院, 2北海道大学遺伝子病制御研究所, 3北海道大学大学院薬学研究院, 4東北大学大学院薬学研究科, 5千葉大学大学院薬学研究院, 6北海道大学大学院医学研究院, 7北海道大学病院)
雑誌名	Cancer Science (腫瘍学の国際専門誌)
DOI	10.1111/cas.15323
公表日	2022年3月9日(水)(オンライン先行公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院歯学研究院 教授 樋田京子 (ひだきょうこ)

T E L 011-706-4236 F A X 011-706-4239 メール khida@den.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.den.hokudai.ac.jp/vascular-biol-pathol/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

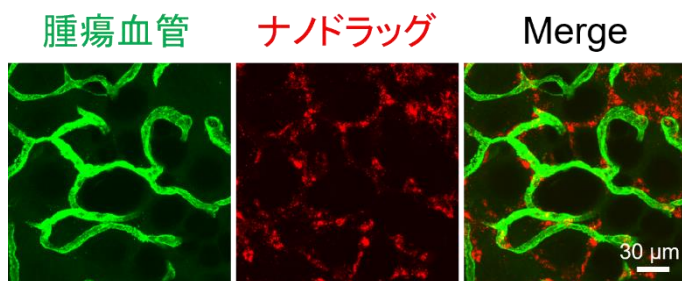


図 1. 癌組織における Biglycan siRNA-MEND (ナノドラッグ) の送達。腫瘍血管 (緑) に特異的にナノドラッグ (赤) が取り込まれている。

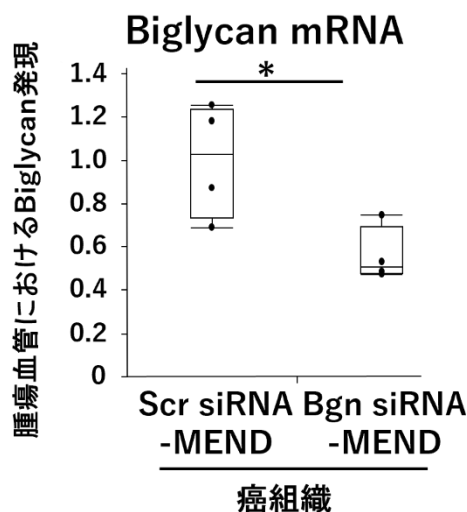


図 2. マウス癌組織における Biglycan 発現。Biglycan siRNA-MEND 投与により Biglycan 発現が抑制される。

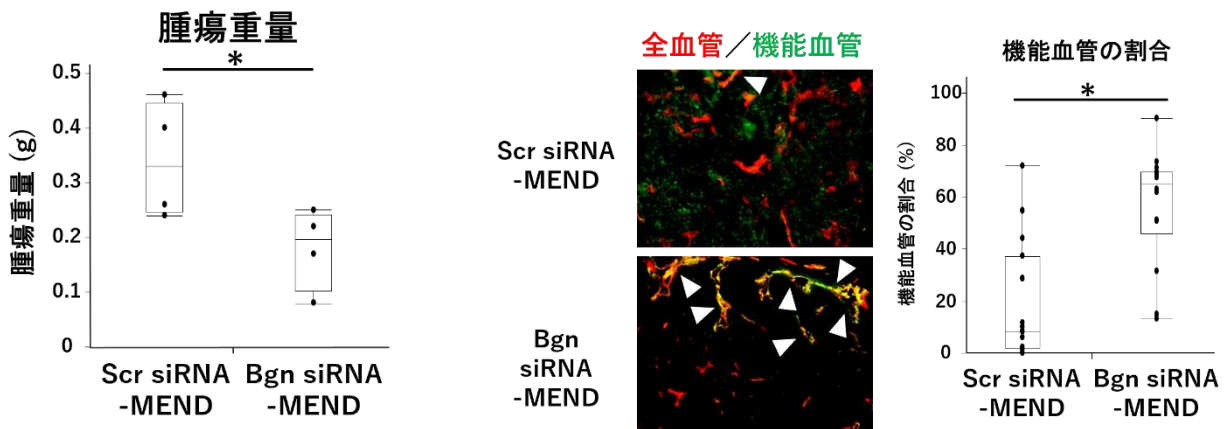


図 3. Biglycan siRNA-MEND 投与による抗腫瘍効果。腫瘍重量が減少する。

図 4. Biglycan siRNA-MEND 投与による腫瘍血管の正常化。Biglycan 阻害により機能血管が増加する。

【用語解説】

- * 1 Biglycan … 糖タンパクの一種。腫瘍血管内皮細胞をはじめ炎症性線維芽細胞からも分泌され、炎症シグナルを活性化させる。
- * 2 ナノドラッグデリバリーシステム … ナノテクノロジーとドラッグデリバリーシステムを融合した技術。ドラッグデリバリーシステムは、体内での薬物分布を制御し、薬物の効果を最大限に高め、副作用を最小限に抑えることを目的とした技術を指し、ナノテクノロジーは、nm (ナノメートル) レベルの大きさで作られた輸送用の分子に薬剤等を内包し、その動きを外部から制御することで目的の場所まで輸送する技術を指す。
- * 3 (癌の) 線維化 … 癌の線維芽細胞は活性化しており過剰にコラーゲン線維が形成される。癌細胞の浸潤の促進、また免疫細胞が働く際の障壁となるため、治療上の問題である。
- * 4 腫瘍血管内皮細胞 … 腫瘍組織内に誘導された血管 (腫瘍血管) の内腔を覆う扁平で薄い細胞。
- * 5 コンパニオン診断 … ある治療薬が患者さんに効果があるかどうか、治療の前にあらかじめ検査すること。
- * 6 セラノスティクス … 治療 (Therapeutics) と診断 (Diagnostics) を一体化した新しい医療技術 (セラノスティクス: Theranostics)。