膵臓がんの画期的なナノ治療薬の開発に成功！

～がん細胞のみに抗がん剤を届ける副作用の低い能動的薬物送達システムを初めて実現～

ポイント

・膵臓がん細胞の表面に特異的に発現する酵素 NEU-1 を標的とする革新的ナノ医薬を開発。
・ヒトの膵臓がん細胞塊を移植したマウスを用いた動物実験により、高い治療効果と安全性を証明。
・がん細胞のみに取り込まれるナノ医薬による副作用の低い効果的な膵臓がん治療法の実現に期待。

概要

北海道大学大学院先端生命科学研究院の西村紳一郎特任教授と北海道大学発創薬ベンチャーの遠友ファーマ株式会社（本社：札幌市、代表取締役 CEO：安井忠良）の研究グループは、これまで抗接着性の「ナノソーム*[1]」という粒径 20～50 ナノメートル程度の超高性能ナノ微粒子を利用したがん治療用ナノ医薬（nanomedicine）の基礎的な研究を進めてきました（例えば、*J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 12507-12517; *ACS Chem. Biol.* 2015, 10, 2073-2086; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58, 14513-14518; *Biomaterials* 2022, 280, 121314; *Adv. NanoBiomed. Res.* 2023, 2300076 など）。今回本研究グループは、がんの中でも最も致死率の高い難治性のがんとされる膵臓がん（膵がん）の画期的な治療法の実現が期待できる革新的なナノ医薬の開発に成功しました。

膵がんは早期発見が極めて困難で、見つかった時には既にがん細胞が浸潤や転移を起こしていることが多く、また大きな効果が期待できる治療法がほとんどないため患者の 5 年生存率は 10%以下の難治性がんです。膵がんに限らず、がん特異的な標的分子が中々見つからないことが、これまで有効性の高い治療薬の開発が実現していない大きな理由の一つとなっています。今回、西村特任教授の研究グループは、正常細胞では細胞内のリソソームに局在している「ノイラミニダーゼ－1（NEU-1）*[2]」が多くのがんで細胞膜の表面にも発現していることに着目して、ナノソームから膵がん細胞膜の NEU-1 を標的とする「ナノソーマルイリノテカン（Nanosomal Irinotecan)」を設計しました（図 1)。

具体的にはナノソームの表面に NEU-1 を標的とする「非可逆的阻害剤*[3]」と細胞内の DNA トポイソメラーゼ阻害剤のイリノテカンを同時に搭載させることで、抗がん剤を膵がん細胞のみに届ける方法である「能動的薬物送達システム（Active Drug Delivery System, Active DDS）*[4]」が初めて実現しました。ナノソーマルイリノテカンをヒト膵がん細胞と共培養したところ、膵がん細胞膜に特異的に発現する NEU-1 を介して搭載した抗がん剤のイリノテカンを膵がん細胞内のみに届けることに初めて成功し、低濃度のナノ医薬（IC_{50}=8.07 nM）が膵がん細胞を培養開始後 24 時間で完全に死滅させることを証明しました。

さらに、ヒト膵がん細胞塊を移植したマウスにこのナノ医薬（5 mg/kg）を 4 日間隔で 6 回静脈内投与した結果、移植した膵がん細胞塊の成長は完全に阻止されること、またこの治療期間内において副作用によるマウスの体重減少が全く認められないことが示されました。

なお、本研究成果は、2025 年 7 月 22 日（火）公開の Advanced Healthcare Materials 誌にオンライン掲載されました。

【背景】

膵がんは早期発見が極めて困難で、見つかった時には既にがん細胞が周辺組織への浸潤や遠隔転移を起こしていることが多く、外科的手術や免疫チェックポイント阻害剤を含めても大きな効果が期待できる治療法がほとんどないため、患者の 5 年生存率は依然として 10%以下の致死率が最も高い難治性がんです。膵がんに限らずがん特異的な標的分子が中々見つからないことに加えて、デスモプラシア（desmoplasia）と呼ばれる膵がん細胞周辺のがん特異的な間質細胞などから形成される特有の強固で厚い線維性結合組織による物理的な障壁が薬剤のアクセスを困難にしていることなどが、これまで有効性の高い治療薬の開発が実現していない大きな理由となっています。現在、複数の薬剤を併用する三つの治療法、①FOLFRINOX（5-FU、Leucovorin、Irinotecan、及び Oxalipalatin）、②Nab-paclitaxel（Paclitaxel を搭載した Albumin 製剤と Gemcitabin）、さらに 2024 年に認可された③NALIRIFOX（Liposomal Irinotecan と 5-FU）が米国食品医薬品局（Food Drug Administration）により first-line therapy として進行した膵がん患者の治療に推奨されています。しかし、いずれの治療法も 1 回の投与に必要な低分子抗がん剤が正常細胞に与える重大な副作用により長期間の繰り返し投与が不可能なため、延命効果は限定的です。

西村特任教授の研究グループのこれまでの研究で、①「シアル酸*[5]」を化学的に表面に提示した抗接着性のナノソームを健康なマウスに静脈内投与した際の体内動態を観察したところ、血液中の様々なタンパク質とナノ微粒子の非特異的な相互作用が原因とされる血管内や特定の臓器・組織への集積や凝集を長時間にわたって阻止できること（*J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 12507-12517; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58, 14513-14518; *Biomaterials* 2022, 280, 121314）が分かっています。さらに、②肝臓がん、肺がん、及び大腸がんの細胞表面には NEU-1 が高発現していることから、これらのがん細胞表面の NEU-1 を標的とするナノソームは、がん特異的でしかもその汎用性も期待できる新しい創薬モダリティとして期待できることを明らかにしています（*Adv. NanoBiomed. Res.* 2023, 2300076）。

【研究手法】

ナノソームの表面に NEU-1 を標的とする非可逆的阻害剤と細胞内の DNA トポイソメラーゼ阻害剤のイリノテカンを同時に搭載させていることで、膵がん治療用の新しいナノ医薬であるナノソーマルイリノテカンを合成しました。このナノソーマルイリノテカンをヒト膵管腺がん（Pancreatic Ductal Adenocarcinoma; PDAC）の PANC-1 細胞（5×10^3 個）と共培養することで、がん細胞によるナノソーマルイリノテカンの細胞内への取り込みの様子と抗がん作用を評価しました。さらに、PDAC 細胞から作製した膵がん細胞塊を移植したマウス 5 匹にナノソーマルイリノテカン（5 mg/kg）を 4 日間隔で 6 回静脈内投与した際の膵がん細胞塊の体積増加阻害効果を指標とする膵がんの治療効果及びこのナノ医薬による治療期間内でのマウスの体重減少を指標とする副作用を評価しました。

【研究成果】

ナノソーマルイリノテカンは膵管腺がん PANC-1 細胞膜に発現する NEU-1 による「エンドサイトシス*[6]」によって共培養後 4〜8 時間で細胞内に速やかに取り込まれること、さらに非常に低濃度（IC_{50}=8.07 nM）のナノソーマルイリノテカンによってこの膵がん細胞を共培養開始後 24 時間以内で完全に死滅させることが明らかになりました。この際、膵がん細胞によって取り込まれたナノソーマルイリノテカンがリソソームから細胞質内へ拡散されることでナノソームに搭載したイリノテカンが膵がん細胞内での強力な抗がん作用を発揮したことが証明されました。また、ヒト膵がん細胞塊

を移植したマウスへのナノソーマルイリノテカンの投与により終始、移植した膵がん細胞塊の成長は完全に阻止されること、及びこの治療期間内において正常細胞での副作用によるマウスの体重減少が全く認められないことも示されました。

これらの結果はナノソーマルイリノテカンが膵管腺がん細胞膜表面に発現する NEU-1 を介したエンドサイトシスによって低分子抗がん剤のイリノテカンを正常な細胞や組織に深刻な副作用を与えることなく、膵がん細胞内のみに届けることが可能なこれまでに例のない革新的な Active DDS として機能することを明確に証明しています。

【今後への期待】

この画期的なナノ治療薬候補を膵がんで苦しむ数多くの患者さん達に一刻も早く届けることが本研究グループの最大かつ緊急のミッションであることは明らかです。今後、臨床試験（治験）の実施に向けて、ナノソーマルイリノテカン（治験薬）の製造工程の確立、さらにその品質・有効性・安全性の確保や関連する基準に則った種々の試験の実施など多くの課題を解決する必要がありますが、西村特任教授の研究グループはそのための資金調達やナノ医薬の開発実績のある製薬企業との共同開発の開始などを含めてこれらの課題解決にこれからも全力で挑戦し続けます。

【謝辞】

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金（JP25220206、JP19H00918）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）などからの支援を受けて行われました。

論文情報

論文名	Nanosomal Irinotecan Targeting Pancreatic Cancer Cell Surface Neuraminidase-1 Sialidase（膵臓がん細胞表面の NEU-1 シアリダーゼを標的とするナノソーマルイリノテカン）
著者名	村上　賢[1]、横井康広[2]、平根望巳[3]、大瀧みちる[2]、西村紳一郎[2、3]（[1]北海道大学大学院生命科学院、[2]北海道大学大学院先端生命科学研究院、[3]遠友ファーマ株式会社）
雑誌名	Advanced Healthcare Materials（創薬科学・医薬品用材料科学の専門誌）
ＤＯＩ	10.1002/adhm.202501673
公表日	2025 年 7 月 22 日（火）（オンライン公開）

お問い合わせ先

北海道大学大学院先端生命科学研究院　特任教授　西村紳一郎（にしむらしんいちろう）

ＴＥＬ　011-706-9043　ＦＡＸ　011-706-9042　メール　shin@sci.hokudai.ac.jp

ＵＲＬ　http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g4/index.html

配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目）

ＴＥＬ　011-706-2610　ＦＡＸ　011-706-2092　メール　jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

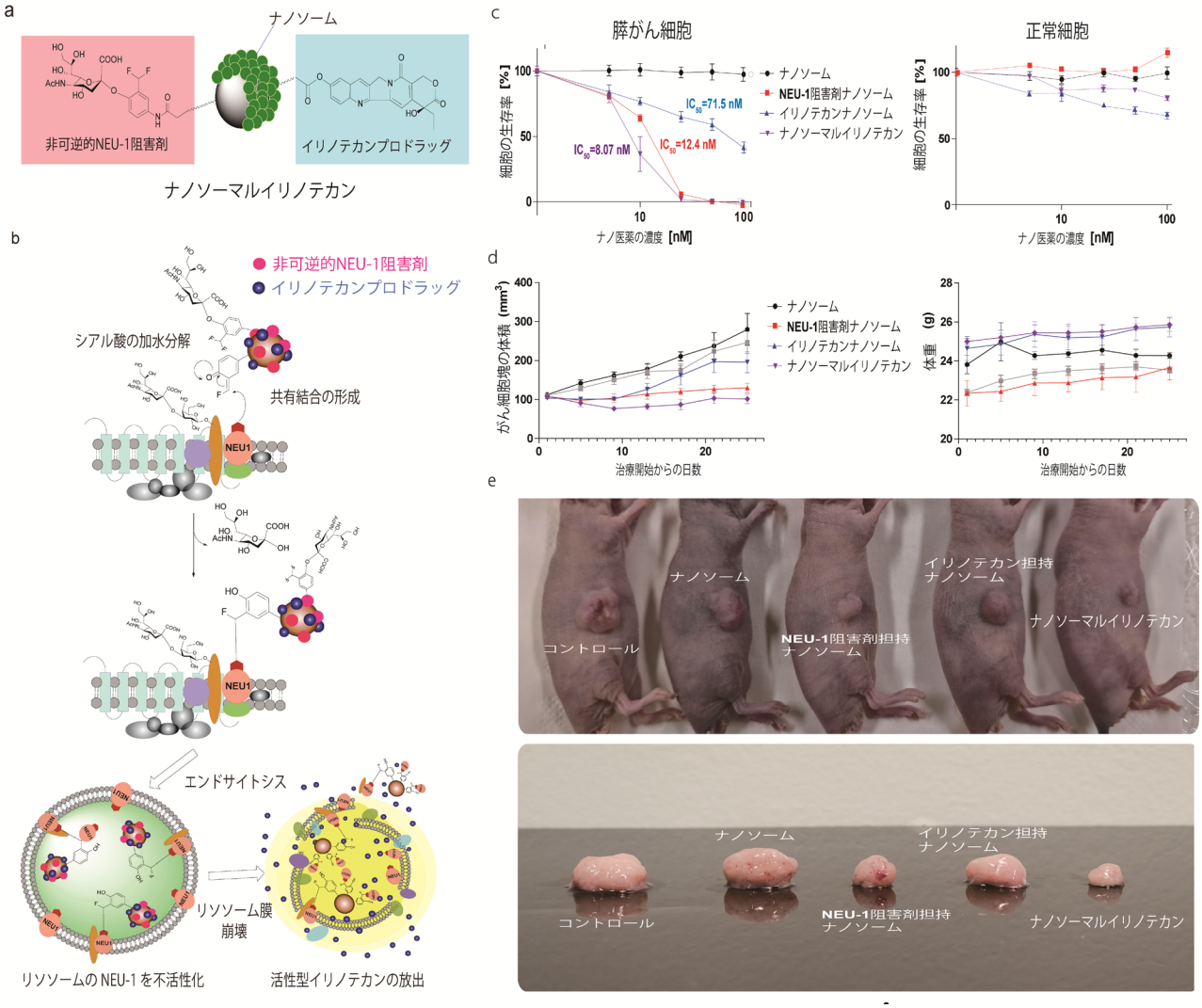

図 1. 画期的な膵がん治療薬「ナノソーマルイリノテカン」

a）ナノソーマルイリノテカンの化学構造、b）ナノソーマルイリノテカンによる抗がん活性の作用メカニズム、c）ナノソーマルイリノテカンのがん特異的細胞障害活性、d）膵がん細胞塊移植マウスに対するナノソーマルイリノテカン及び比較ナノソームの抗がん活性と安全性（正常細胞に対する副作用）、 e）ナノソーマルイリノテカン及び比較ナノソームによる 24 日間の治療後の移植した膵がん細胞塊の様子

【用語解説】

＊1 ナノソーム … 粒径 10 nm の金コロイドや半導体量子ドットをコア、リン脂質単分子膜誘導体をシェルとする粒径 20～50 ナノメートル程度の超高性能ナノ微粒子のこと。

＊2 ノイラミニダーゼ－1（NEU-1） … 細胞内のリソソームに局在して細胞外から取り込まれた様々な糖タンパク質の糖鎖の末端のシアル酸残基を加水分解する主要な酵素シアリダーゼのこと。肝臓がん、肺がん、大腸がんなど多くのがんにおいては細胞膜表面にも発現してがんの増殖に深く関与していることも知られている。

＊3 非可逆的阻害剤 … 酵素の重要な求核性アミノ酸残基と共有結合を形成することでその酵素活性を非可逆的・恒久的に阻止する阻害剤のこと。

＊4 能動的薬物送達システム … 疾患特異的な分子を標的として薬物を特定の細胞や組織に届けることができる DDS のキャリア分子（ナノ微粒子）のこと。これに対して従来のリポソームや高分子ミセルなどがん組織の脆い血管の EPR 効果（enhanced permeability retaining effect）による薬剤送達を期待する方法を受動的薬物送達システム（passive DDS）とされる。

＊5 シアル酸 … 糖タンパク質や糖脂質の末端に位置する最も重要な糖分子。Siglec や Selectin との相互作用によりがんや自己免疫疾患などの発症や伸展に深く関与する。

＊6 エンドサイトシス … 細胞外の様々な糖タンパク質などを細胞内に取り込むメカニズムの一つ。がん細胞はアルブミンをはじめ様々な糖タンパク質などを細胞膜のレセプタータンパク質を介したエンドサイトシスやマクロピノサイトシスなどによって細胞内に取り込みリソソーム内で分解して生成するアミノ酸や単糖を自らの増殖に利用している。