

2023年1月19日 慶應義塾大学 新技術説明会

局所加温によって 任意の組織に薬剤を導く技術



慶應義塾大学薬学部薬科学科
創薬分析化学講座
特任助教

山田 創太

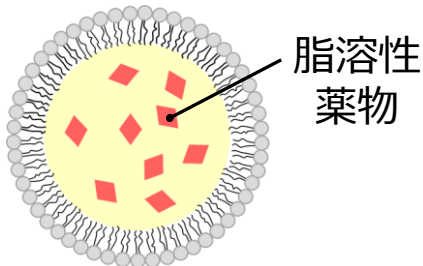
2/23

薬は疾患部位に届いて初めて 治療効果を発揮できる



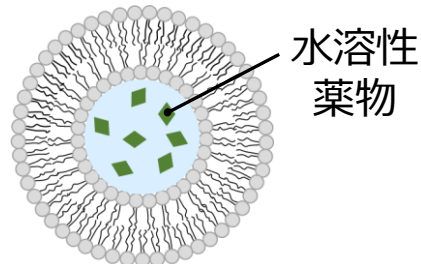
薬自体には特定の臓器・組織への集積性が無いことが多く、
薬の運び屋である「**薬物キャリア**」が重要な役割を果たしている

----- 代表的な医薬品 -----



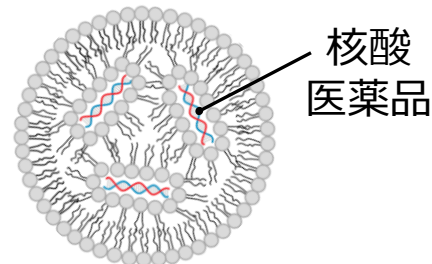
リピドマイクロスフェア

Limethason (田辺三菱製薬)
Palux (大正製薬)
Liple (田辺三菱製薬)
Ropion (科研製薬) 等



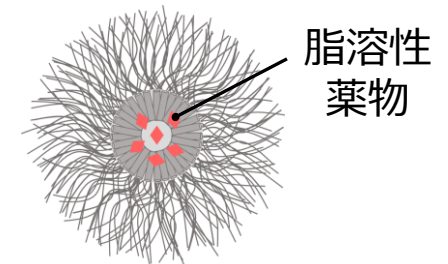
リポソーム

AmBisome (Vestar)
Doxil (Baxter)
Onyvite (Servier)
Vyxeos (Celator) 等



脂質ナノ粒子

ONPATTRO (Alnylam)
多数が臨床試験中



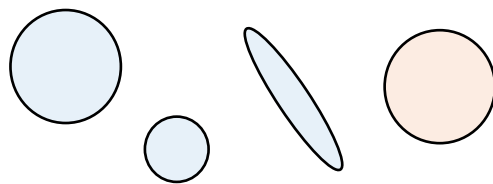
高分子ミセル

Genexol PM (Samynag)
多数が臨床試験中

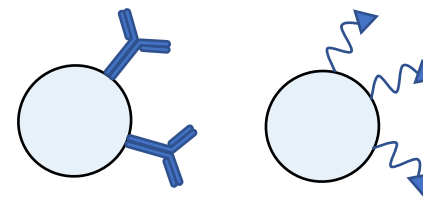
3/23

標準的な戦略

薬物キャリアの標的に対する親和性を高める

物理化学的性質を調整
(受動的ターゲティング)

サイズ、形状、電荷など

分子認識能を付与
(能動的ターゲティング)

抗体、ペプチドなど

標的の特徴に基づいているため、
生体側からの影響に大きく左右される

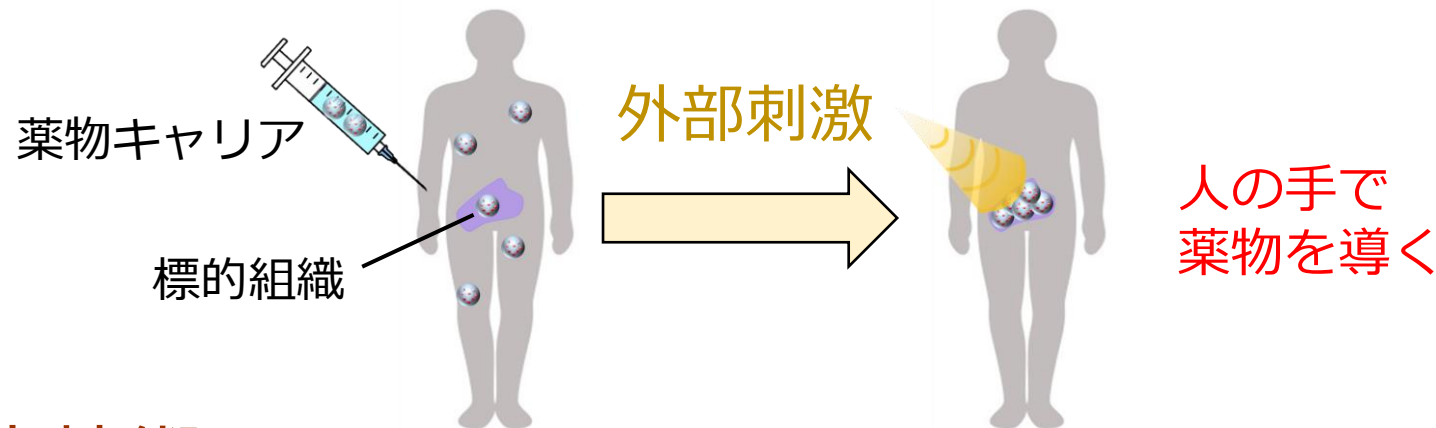


薬物キャリアの動きを
人の手で自在に操ることができれば…

薬を疾患部位に確実に届ける『夢の技術』と成り得る

4/23

外部刺激によって体内動態を制御することで、
任意の組織への薬物デリバリーが可能となる



従来技術

磁力によって薬物を導く技術

(体外に配置した磁石で、磁性を付与した薬物キャリアを制御)

特開2001-10978, WO2008/001851など

従来技術の問題点

薬物の集積効果が持続しない

(磁力による引力は「一過的」で磁石を取り外した後には残らない)

5/23

薬物の集積効果が**持続する**システムの開発

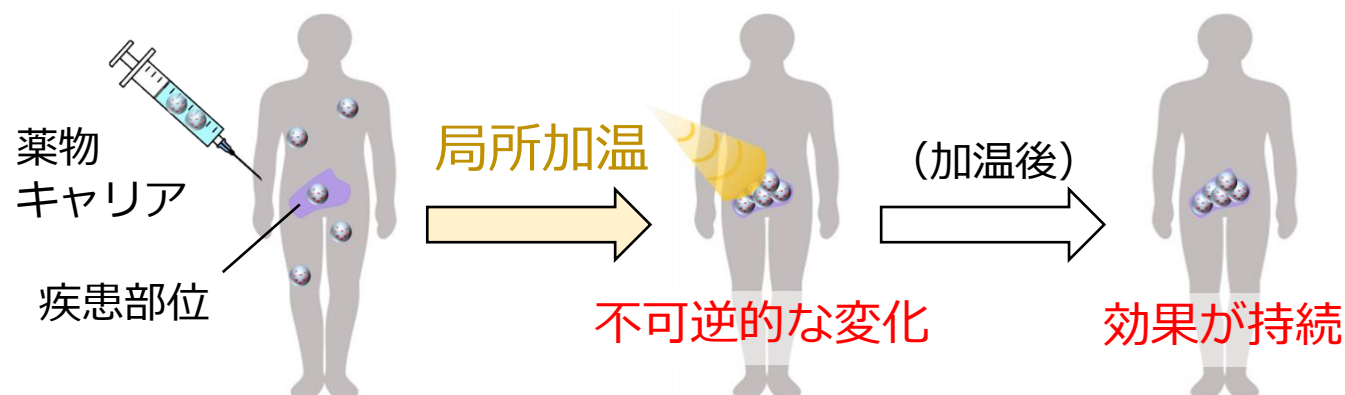
新技術

「温度を目印」に薬物を導く技術

(体外からの局所加温で、温度応答性の薬物キャリアを制御)

新技術における工夫

加温による「**不可逆的な変化**」を薬物キャリアに引き起こし、
加温を停止した後も、**薬物の集積効果を持続させる**

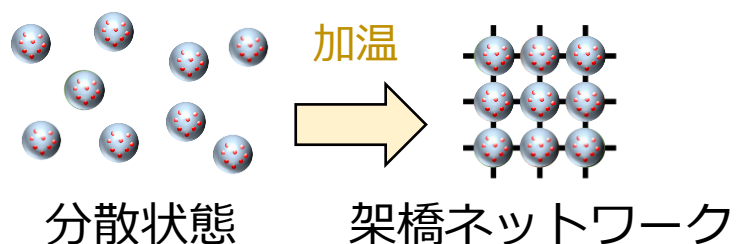


6/23

新技術

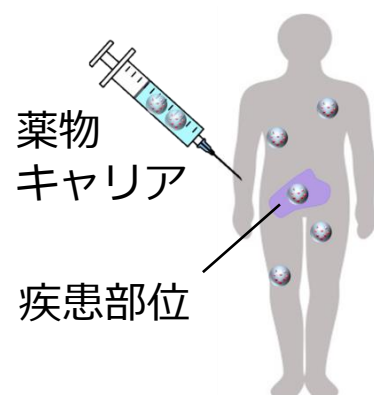
「温度を目印」に薬物を導く技術

加温に反応して
「不可逆的に架橋」する
薬物キャリアを開発



〔 不可逆的 = 冷却しても元には戻らない 〕

①体内に投与



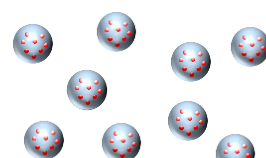
②疾患部位を加温

局所加温

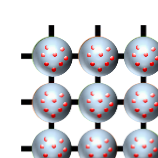
不可逆的な変化

(加温後)

効果が持続



分散状態
(血中を循環)

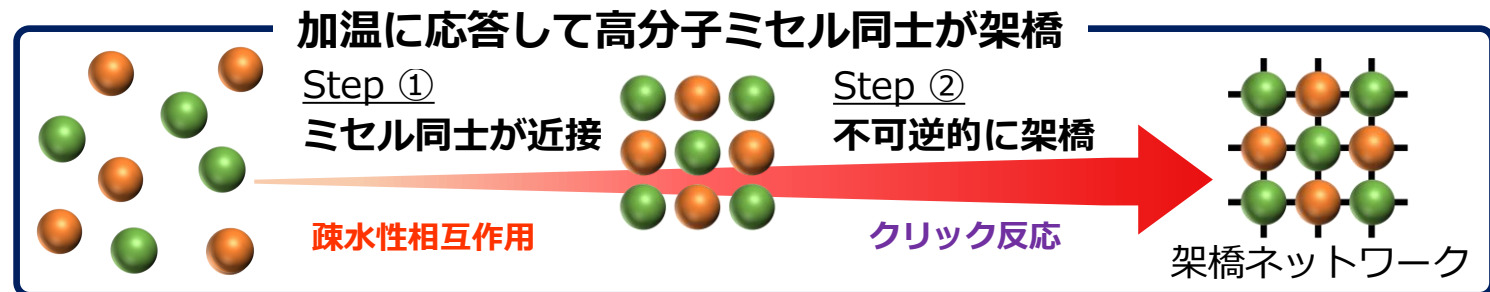
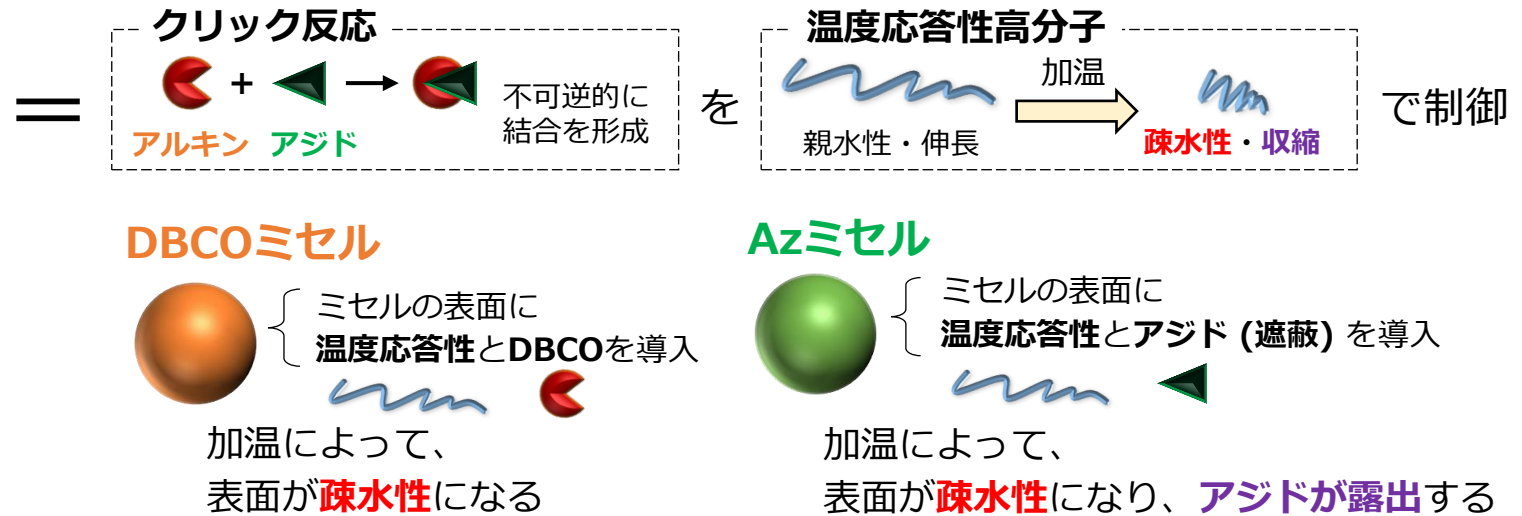


架橋ネットワーク
(滞留性が増大)

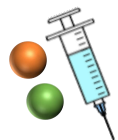
疾患部位に
薬物が届く

7/23

加温に应答して「不可逆的に架橋」する高分子ミセル



薬物封入したミセルを血管内投与



加温

疾患部位
血管

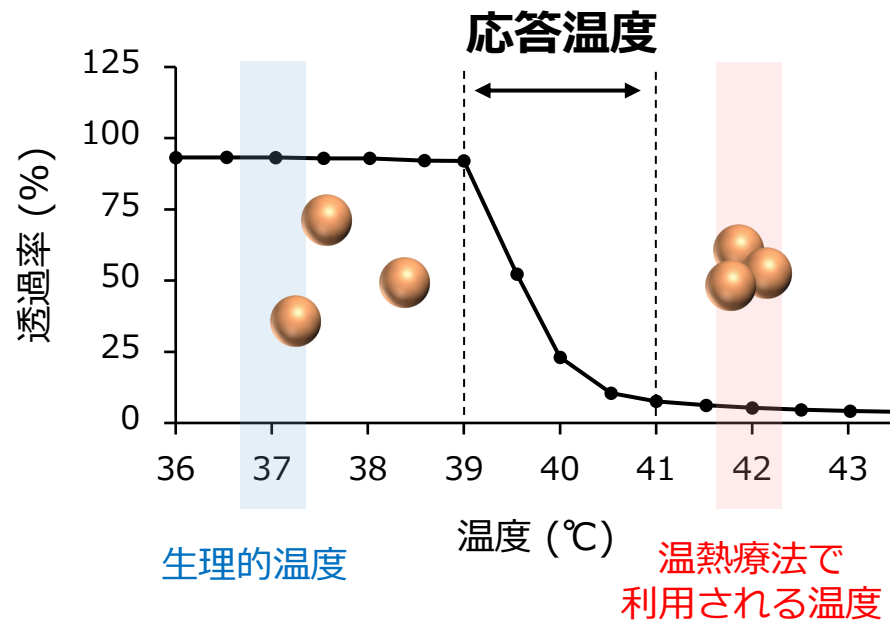
加温終了後

薬物の集積効果が刺激後も持続

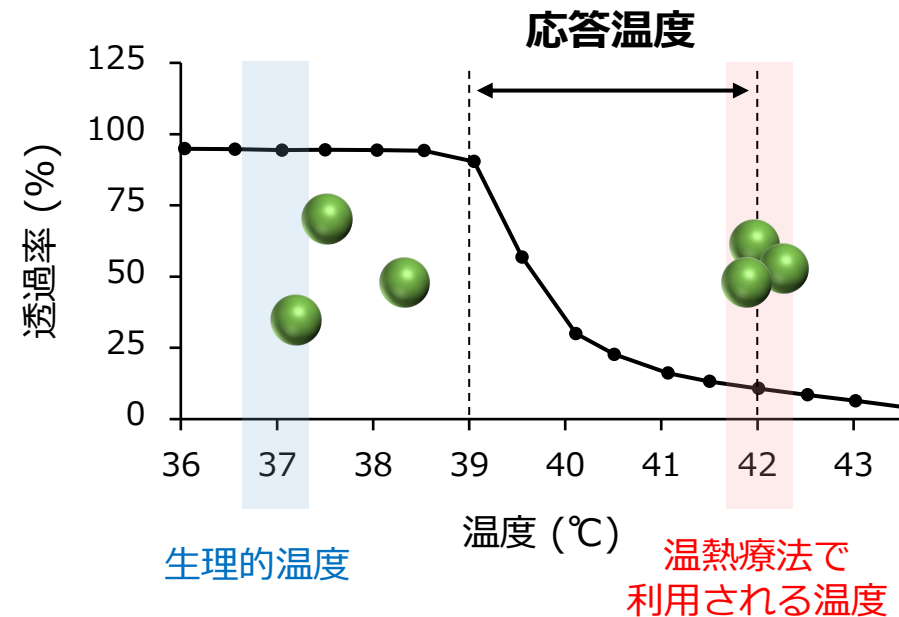
疾患部位に薬物が留まる

8/23

DBCOミセル



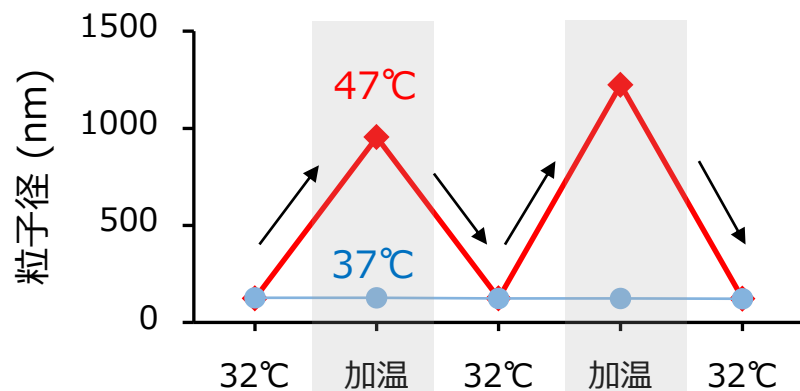
Azミセル



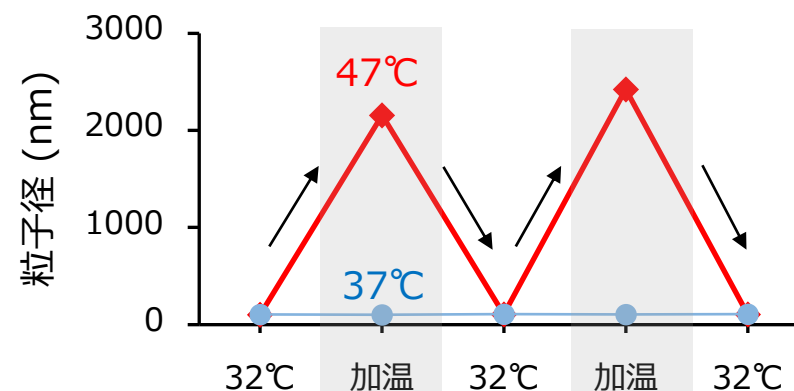
✓ ポリマーやミセルの組成を検討し、
生体内で利用可能な温度応答性ミセルを作製した

9/23

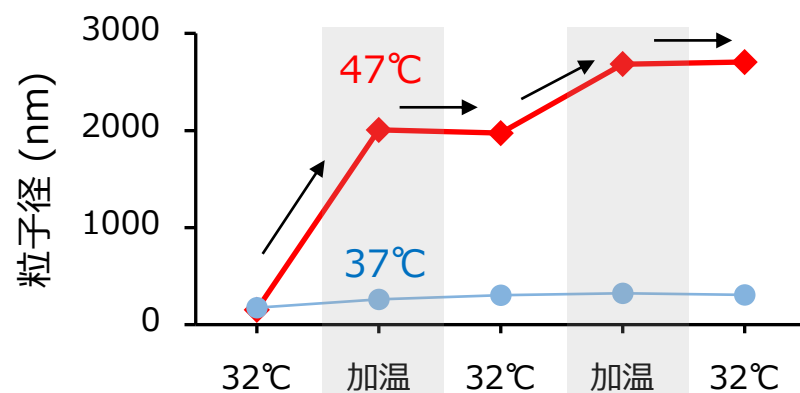
DBCOミセル



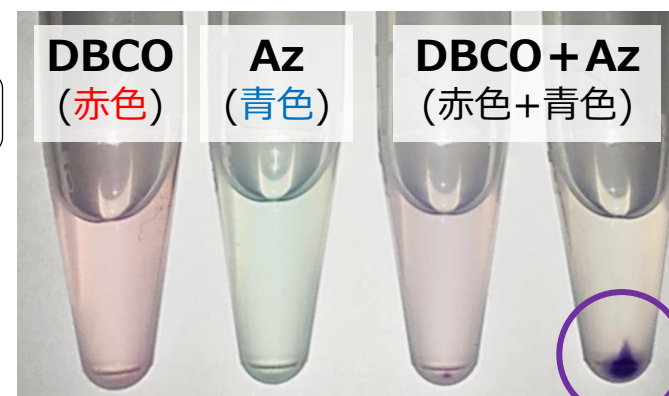
Azミセル



DBCOミセル+Azミセル



加温: 42°C 42°C 37°C 42°C

(ミセル内に
色素を封入)

(加温後に室温で遠心分離)

紫色

✓ DBCOミセルとAzミセルは
加温によって**不可逆的に凝集**した

結果

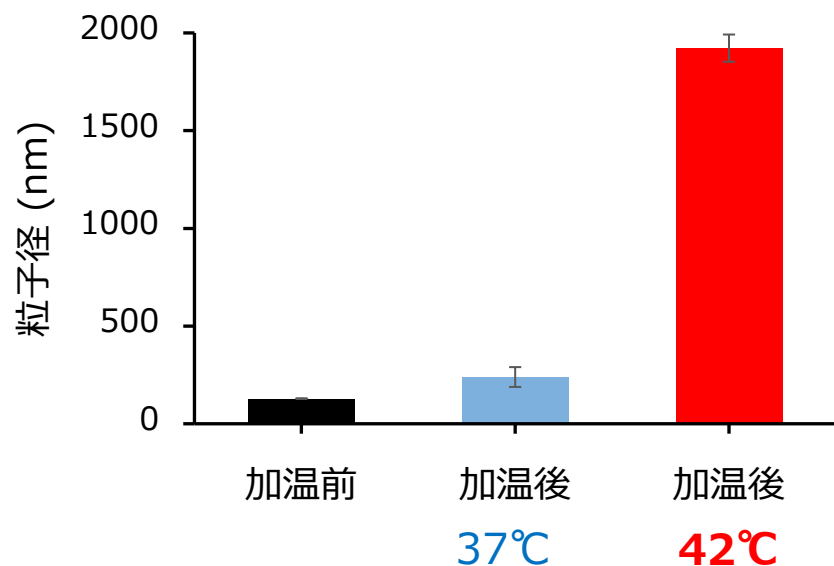
ミセル架橋の温度制御

10/23

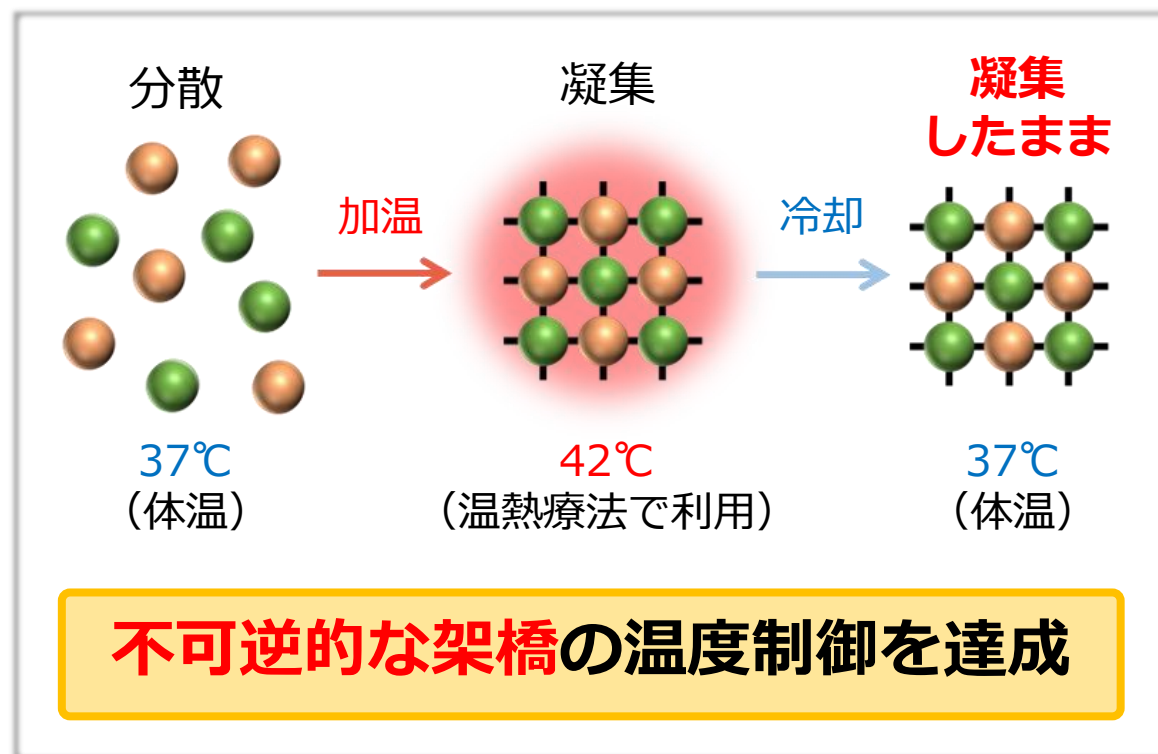
DBCOミセル + Azミセル



(70%血清存在下)



(32℃で測定)

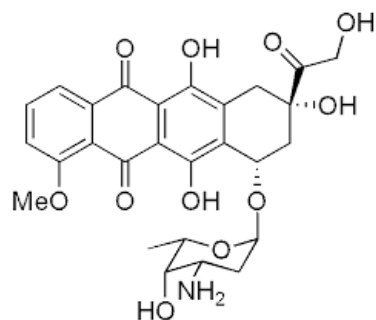


不可逆的な架橋の温度制御を達成

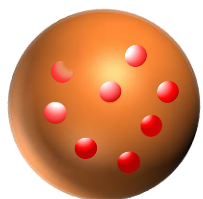
- ✓ 生体内を模した環境下において、
ミセル架橋は温度で制御可能だった

11/23

抗がん剤

ドキソルビシン (Dox)

ミセル



+

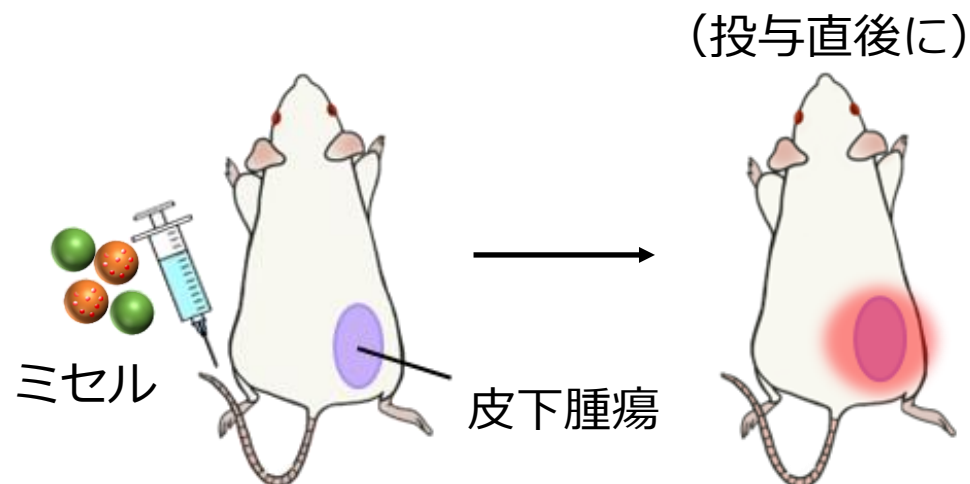
DBCOミセル
@Dox封入

Azミセル

処置方法

担癌モデルマウス

- 動物：BALB/c mice
- がん細胞：Colon-26 (同種 結腸癌由来)



① 尾静脈内投与

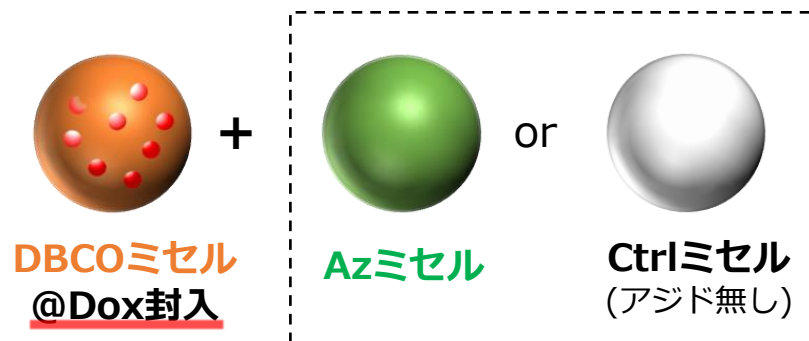
- 薬物：Dox
- 投与量：3 mg/kg

② 局所加温

- 温度：42℃
- 時間：30分

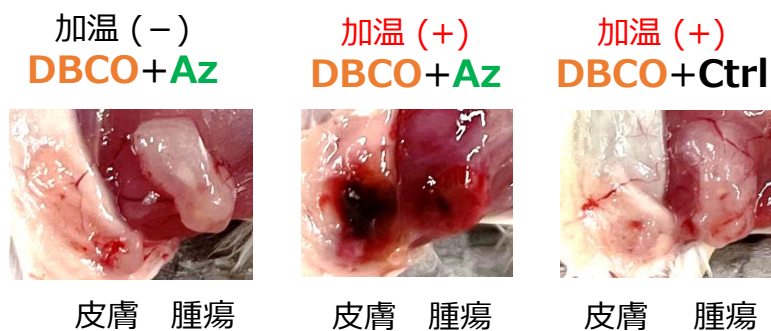
12/23

<投与したミセル>



組織の様子

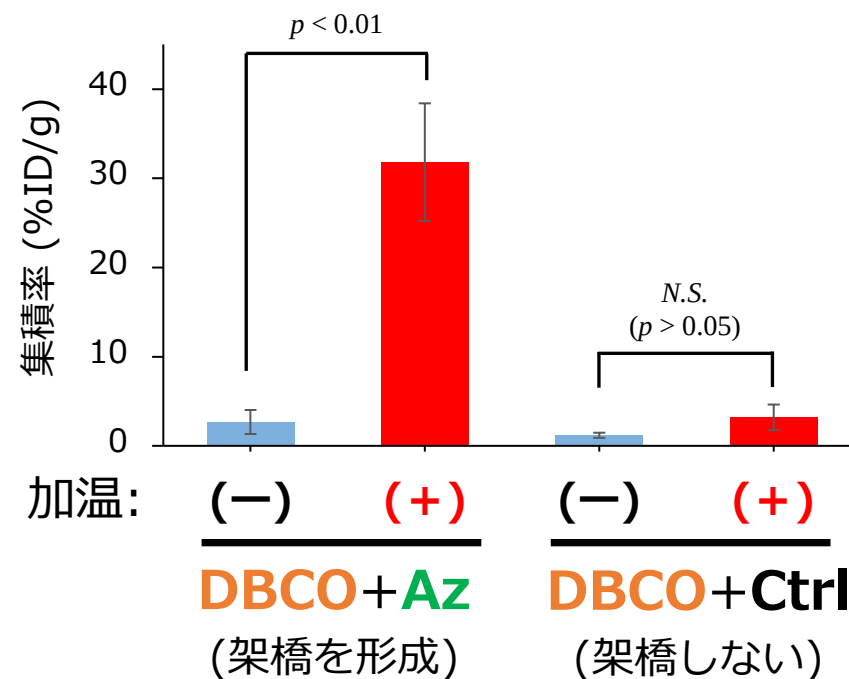
(投与48時間後)



↓
腫瘍の体表側 (加温側) の
血管がうっ血していた

腫瘍へのミセル集積率

(投与48時間後)



✓ 加温による架橋形成により、
腫瘍への集積率が増加

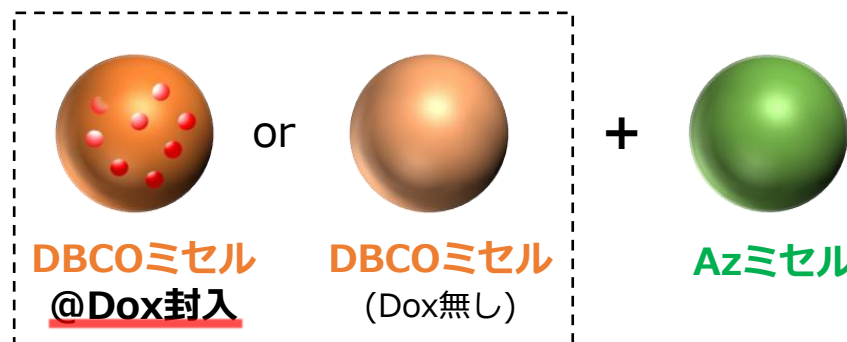
結果

腫瘍増殖の抑制

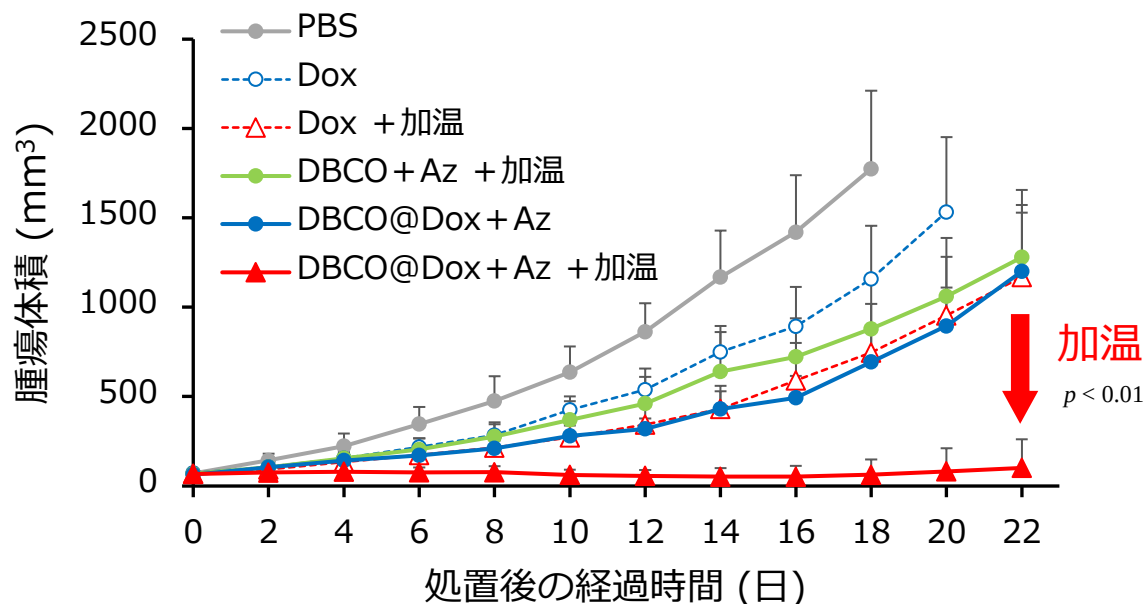
13/23

<処置方法>

0日目にミセル投与と局所加温
(処置は1回のみ)

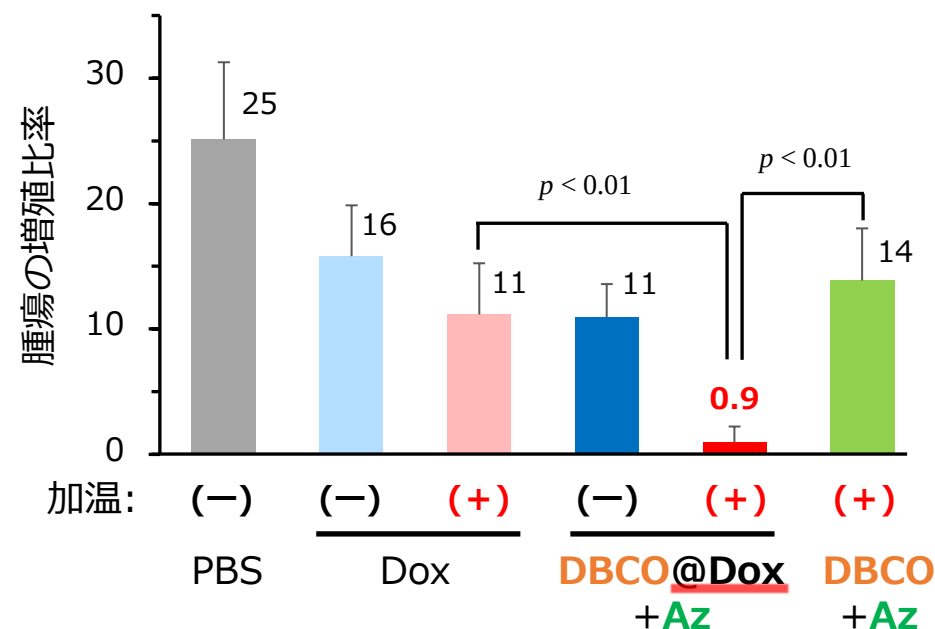


腫瘍の大きさ



腫瘍の増殖率

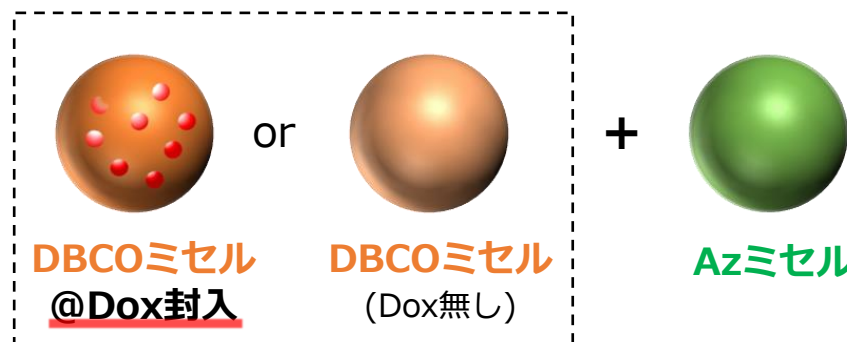
(処置日に対する処置18日後)



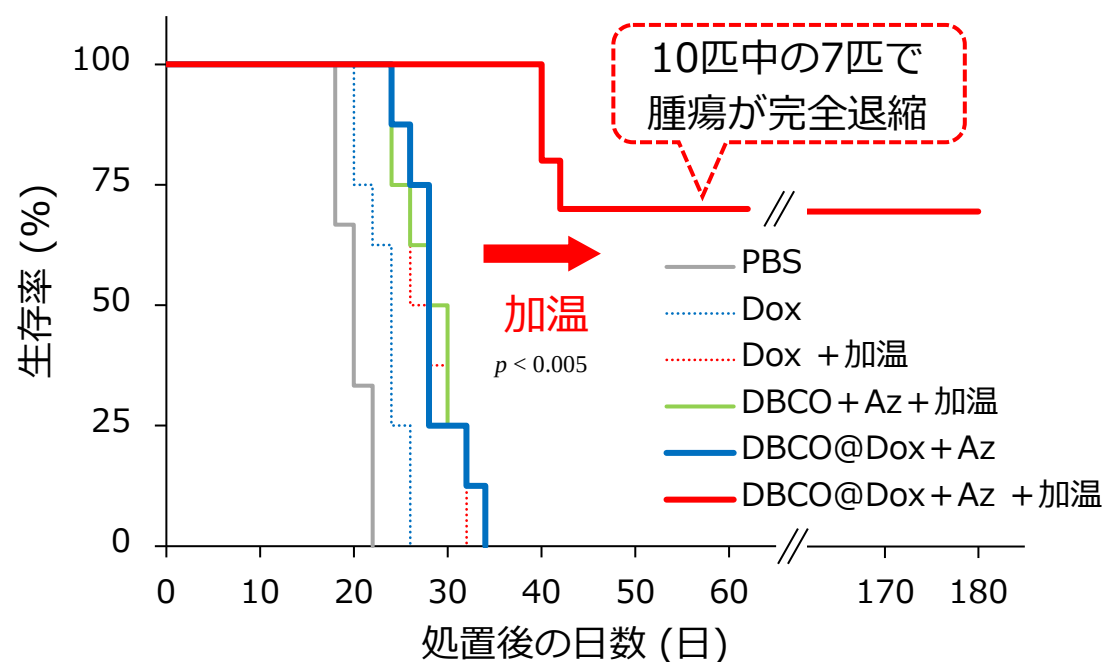
✓ 加温による架橋形成により、
抗腫瘍効果が増加 (ミセルとDoxの両方が寄与)

14/23

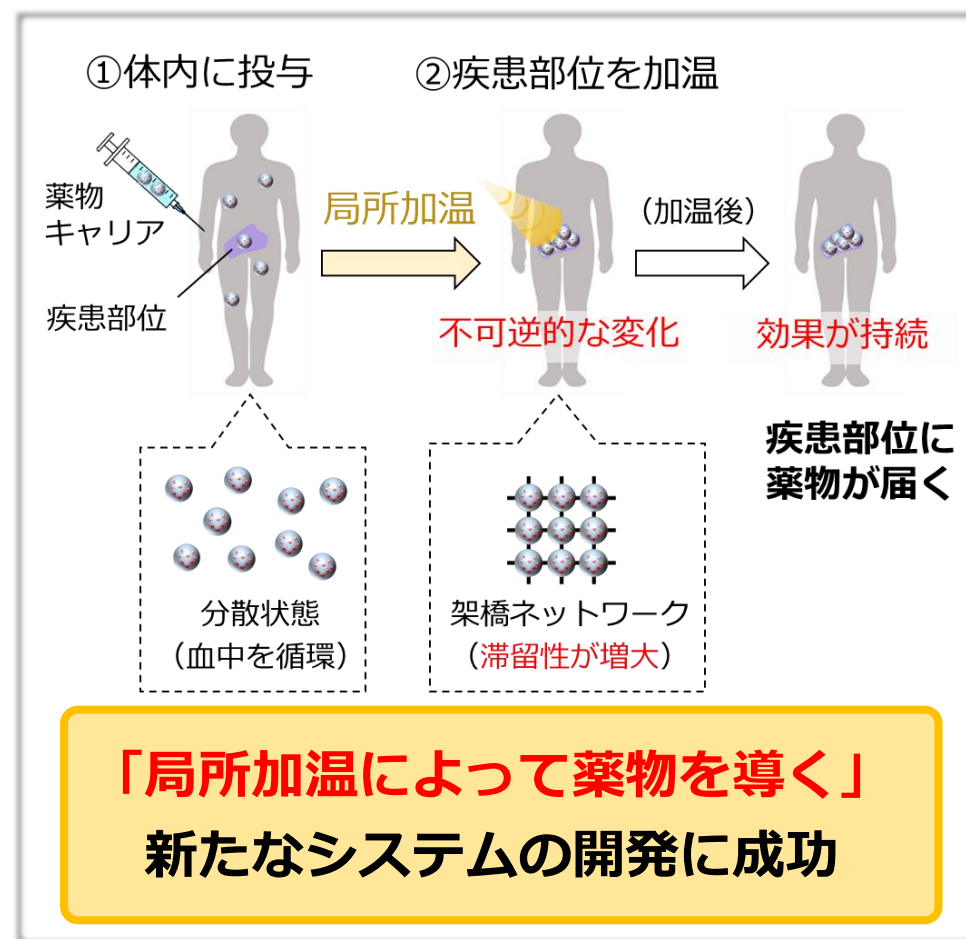
<処置方法>

0日目にミセル投与と局所加温
(処置は1回のみ)

担癌モデルマウスの生存期間

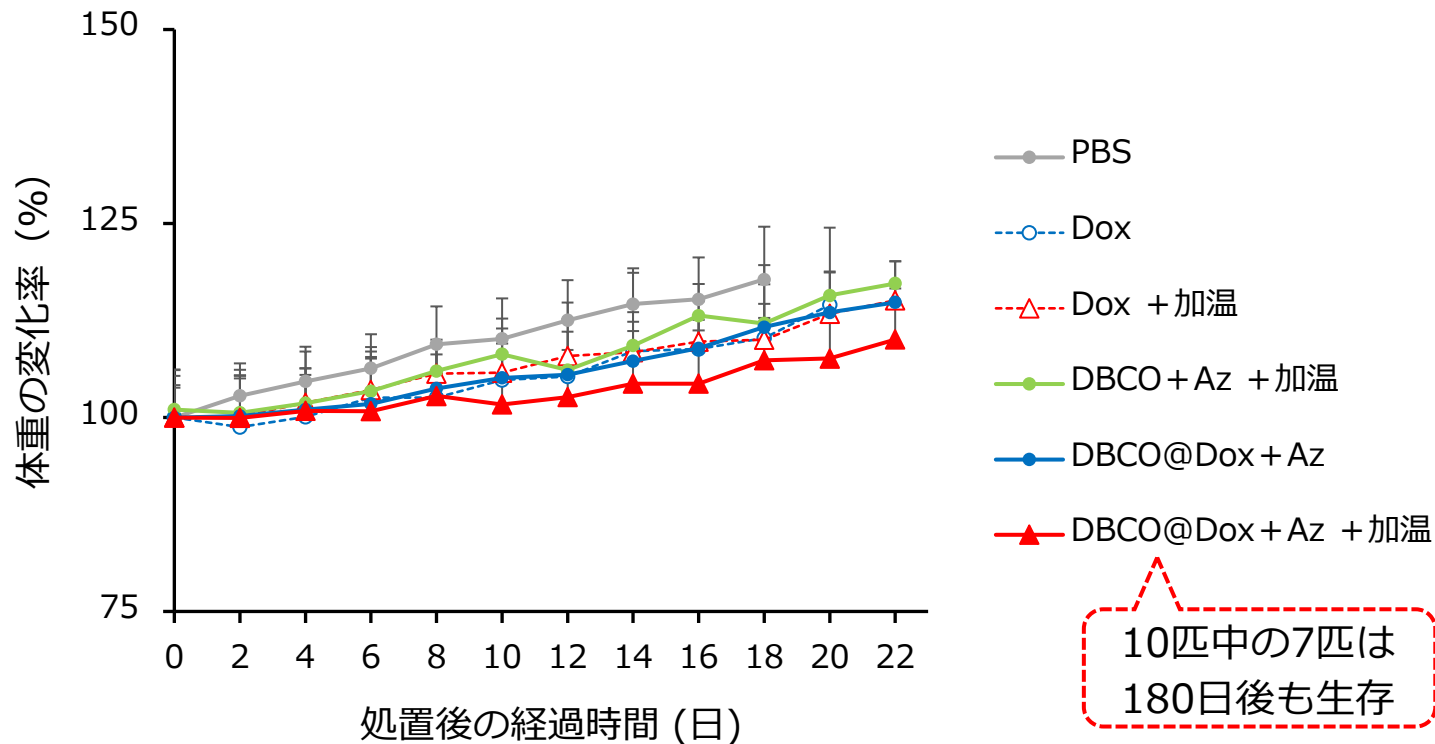


✓ 加温による架橋形成により、
生存期間も延長された



15/23

担癌モデルマウスの体重の推移



✓ DBCOミセルとAzミセルの投与による
大きな毒性は確認されなかった

新技術の特徴・従来技術との比較

16/23

新技術の特徴

- DBCOミセルとAzミセル (約100 nm) は、
加温により凝集体 (数 μm) を不可逆的に形成
- 高分子の設計によって、**ミセルの応答温度は調節可能**
- 抗がん剤を封入したミセルは、担癌モデルマウスにおいて
単回処置で強力ながん治療効果を発揮

従来技術との比較

(外部刺激による薬物キャリアの送達)

	外部刺激	粒子形態	誘導力	薬物集積の効果
新技術	熱	温度制御型粒子の架橋ペア	疎水性相互作用と化学的架橋	刺激後も持続
従来技術	磁力	磁性ナノ粒子	磁性引力	刺激中のみ

想定される用途

17/23

抗がん剤のナノ粒子製剤

体内を局所加温できる装置を利用することで、
腫瘍組織に抗がん剤を届ける

(局所加温装置は、がん温熱療法において臨床で用いられている)

◆ハイパーサーミア装置

- ・ 高出力ラジオ波を照射
- ・ 保険適用（がん種を問わず1990年～）
- ・ 国内では100施設以上で導入

高周波式ハイパーサーミアシステム
サーモトロン-RF8
(山本ビニター株式会社)



◆オンコサーミア装置

- ・ 低出力ラジオ波を照射
- ・ 日本では未だ自由診療
- ・ 30か国以上で導入

局所温熱療法システム
EHY-2030
(Oncotherm Ltd.)



想定される用途-2

18/23

抗がん剤のナノ粒子製剤

体内を局所加温できる装置を利用することで、
腫瘍組織に抗がん剤を届ける

+

患部を可視化する**画像診断技術との併用**

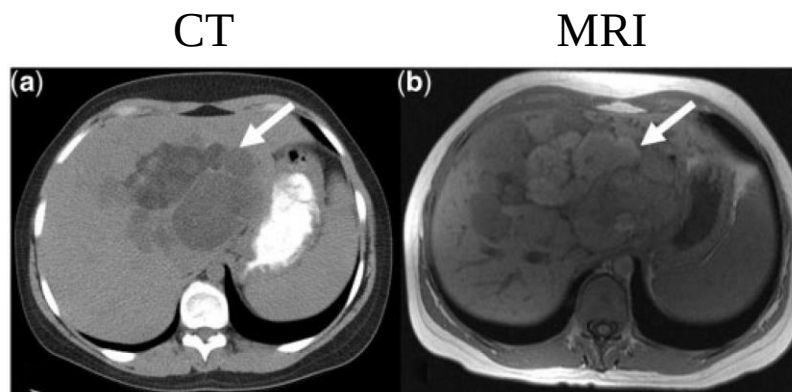
(CTやMRIなど)



抗がん剤送達の精度向上が期待される

CT：コンピュータ断層診断

MRI：磁気共鳴画像診断



肝細胞癌のイメージング

Cancer Imaging 12: 530-47 (2012)

想定される用途-3

19/23

抗がん剤のナノ粒子製剤

がん治療戦略が**複合的に作用**することで
治療効果の向上が期待される

【がん温熱療法】

- ・がん組織の熱感受性が高いことを利用
(低pH、低酸素、弱い冷却作用)
- ・**保険適用**：悪性腫瘍に対して単独、又は
放射線や**抗がん剤等と併用で治療**

がん温熱療法 + 化学療法

- ・併用に関する臨床試験が多数実施

例1) ハイリスク悪性軟部腫瘍に対する試験

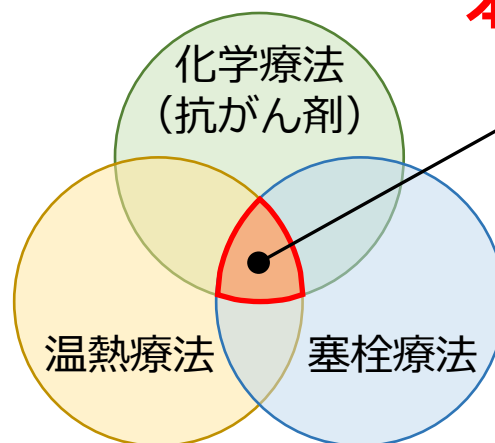
- 第Ⅲ相無作為試験 (EORTC 62961-ESHO 95)
- 併用療法群で有意に良好な成績**
(無増悪生存期間、5年生存率、10年生存率)

JAMA Oncol 4: 483-92 (2018)

Nat Rev Clin Oncol 15: 266 (2018)

例2) 肺癌に対する試験

- 第Ⅲ相無作為試験 (NCT01077427)
- 現在進行中



本技術の効果

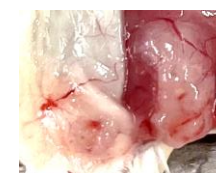
結果 (スライド12) より

加温 (+)
DBCO+Az
(架橋を形成)



皮膚 腫瘍

加温 (+)
DBCO+Ctrl
(架橋しない)



皮膚 腫瘍

【がん塞栓療法】

- ・**固形塞栓物質 (非分解性微粒子)** をカテーテルで
局所投与して、がん栄養血管を遮断
- ・保険適用：多血性腫瘍 (子宮筋腫を除く)
に対する動脈塞栓療法
- ・承認：FDAで2002年～、国内では4品目

がん塞栓療法 + 化学療法

- ・**保険適用**：抗がん剤 (Doxや5-FUなど) を吸着させた
塞栓物を、**肝動脈化学塞栓療法に使用**

実用化に向けた課題

20/23

- ・実装に向けた検証

臨床で用いられている局所加温装置（ハイパーサーミア装置やオンコサーミア装置）を利用して、*in vivo*で同様に集積効果や抗腫瘍効果を示すことで、実用性を高めることができる

- ・安全性や毒性の評価

全身投与型の架橋形成物質に関する報告は、調べた限りでは無かったため、血液検査（血栓の指標であるD-ダイマーを含む）や、各臓器の組織学検査など、詳細な評価が必要と考えられる

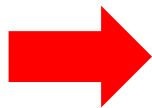
- ・ポリマー設計の最適化

今回はPOCのための簡易設計であったため、ミセルを高機能化させる余地が残っており、特に疎水性ポリマーの検討によって薬物封入量の向上や生分解性の付与が可能と考えられる

企業への期待

21/23

- ・ がん治療に効果的な薬物輸送 (DDS) 技術の開発に成功した

 抗がん剤のDDS製剤や難治性がん治療薬の研究開発を、推進/企図している企業との共同研究を希望しています

- ・ 本技術応用医薬品と、医療機器をセットで開発することで、本技術の効果を最大化させることができると共に、新しい市場の創出にも繋がると考えられる

 加温装置や画像診断装置の開発技術をお持ちの企業との共同研究を希望しています

本技術に関連する医療動向として、
2021年に楽天メディカル社より国内販売開始された
アキラルックスは、光応答性医薬品であり、共に開発
された光照射装置の医療機関への導入も進んでいる

22/23

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 熱誘導型薬物送達システム
- 出願番号 : 特願2022-147929
- 出願人 : 慶應義塾大学
- 発明者 : 花岡 健二郎、山田 創太

23/23

お問い合わせ先

慶應義塾大学
研究連携推進本部 知的資産部門

TEL 03-5427-1439

e-mail toiwasesaki-ipc@adst.keio.ac.jp