

令和 2 年 11 月 13 日

報道関係 各位

学校法人川崎学園 川崎医科大学
株式会社 SENTAN Pharma

ブドウ糖代謝阻害剤を内包したナノ粒子製剤のがん治療開発 ～がん細胞特有のブドウ糖代謝を標的とする新たな創薬開発をめざして～

○発表のポイント

- 現在開発されているがん治療薬の有効性の指標として、直接的ながん細胞障害以外に、がん免疫作用を高めることが重要であるとされています。
- 本研究グループは、ブドウ糖代謝阻害剤を内包したナノ粒子製剤の開発に成功しました。このナノ粒子製剤をマウスに投与すると、がん組織への特異的な薬剤送達が可能となり、従来ブドウ糖代謝阻害剤の全身投与で認められていた副作用が軽減されました。
- “ブドウ糖代謝阻害剤”と“がん特異的薬剤送達システム”を組み合わせた本開発薬剤によりがん免疫が活性化されることを明らかにし、既に臨床で使用されているがん免疫賦活剤との併用効果やがん免疫賦活剤が効かないがんに対しても治療効果があることを証明しました。
- 本開発薬剤は、進行がんに対する新たな治療手段となりうるものと期待されます。

○発表の概要

近年、がん細胞はブドウ糖をたくさん取り込むことによりがん細胞を攻撃するがん免疫から逃れることが明らかにされています。そこで、ブドウ糖と似て非なる 2-デオキシ-D-グルコース (2DG) (注 1) を投与すると、がん細胞は免疫から逃れることが難しくなり、より免疫による攻撃を受けることを明らかにしました。しかし、以前がん患者対象に実施された臨床試験においては、副作用の問題等により 2DG の臨床応用には至りませんでした。そのため“生体への毒性を最小限に抑えつつ、がん組織へより効率的に集積する方法を開発できれば 2DG の臨床応用が可能ではないか”という発想が得られました。

今回、川崎医科大学肝胆膵内科学の佐々木恭 大学院生、仁科惣治 准教授と日野啓輔 教授、株式会社 SENTAN Pharma らの研究グループは、ブドウ糖の代謝阻害剤である 2DG をポリ乳酸・グリコール酸共重合体 (PLGA) (注 2) に内包したナノ粒子製剤の開発に成功しました。このナノ粒子製剤をマウスに投与すると、がん組織に特異的に薬剤が届くようになり、従来の 2DG 全身投与で生じた副作用が軽減されました。

さらに同研究グループはマウスを用いた実験により、本開発薬剤でがん免疫が活性化される (具体的には腫瘍を殺すことのできるリンパ球ががん組織に集まる) ことを明らかにし、既に臨床で使用されているがん免疫を賦活化する薬剤との併用効果やがん免疫賦活剤が効かないがんに対しても治療効果があることを証明しました。

以上より、“ブドウ糖代謝阻害剤”と“がん特異的薬剤送達システム”を組み合わせた本開発薬剤は、進行がんに対する新たな治療手段となりうるのではないかと期待されます。

本研究は、平成 29 年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 橋渡し研究戦略的推進プログラム (九州大学拠点シーズ A) (代表: 仁科惣治)、一般社団法人 寺岡記念財団研究助成事業「令和元年度寺岡記念財団研究助成金」、科学研究費助成事業 (課題番号: 18K07923、19H03644) の助成を受けて行われました。

○発表内容

研究の背景

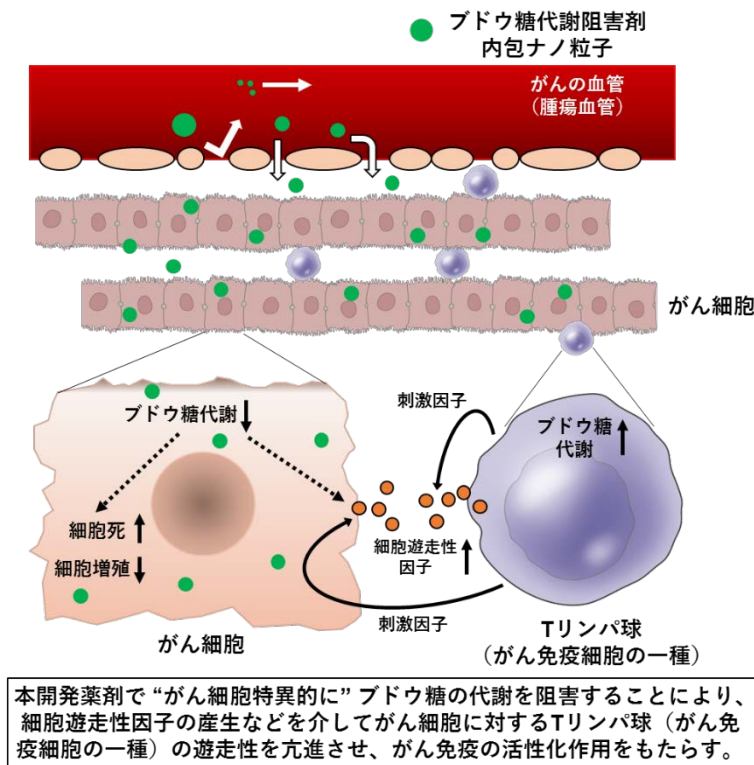
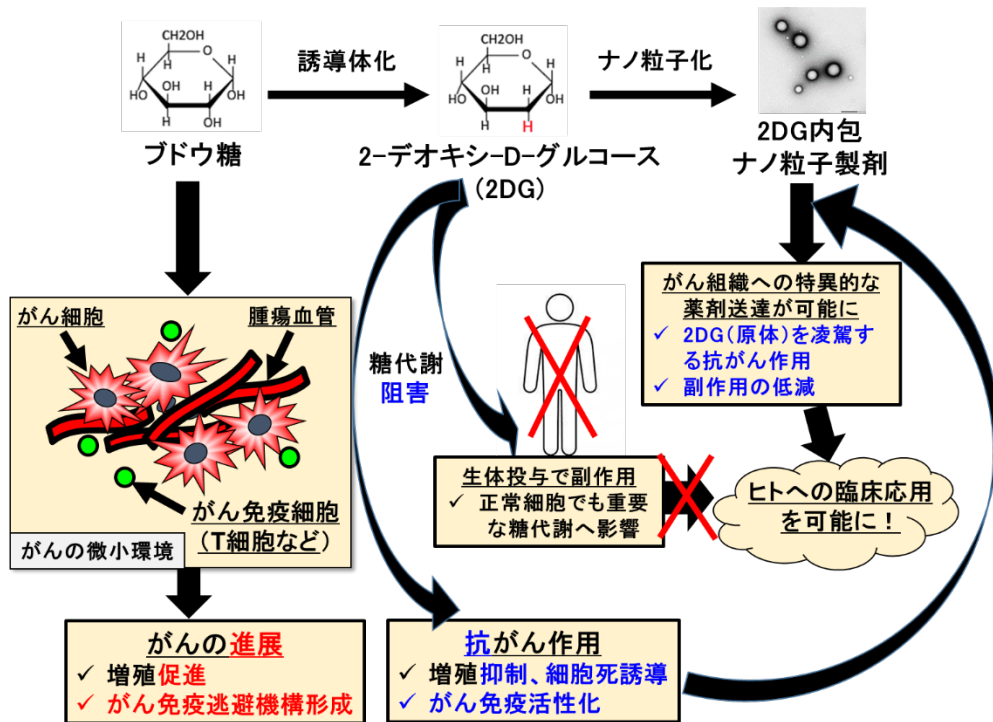
がん治療薬の有効性の指標として直接的にがん細胞を殺す以外に、がんに対する免疫作用 (がん免疫) を高めることが重要です。がん免疫は 2018 年に本庶佑 先生が受賞されたノーベル賞で話題になりました。一方で、がん細胞は自身の増殖のためにブドウ糖を大量に必要とします (ワールブルグ効果)。近年、がん細胞はブドウ糖をたくさん取り込むことによりがん細胞を攻撃する免疫から逃れることが明らかにされています。そこで、ブドウ糖と似て非なる 2-デオキシ-D-グルコース (2DG) (注 1) を投与すると、がん細胞は免疫から逃れることが難しくなり、より免疫による攻撃を受けることを明らかにしました。しかし、以前がん患者対象に実施された臨床試験においては、副作用の問題等により 2DG の臨床応用には至りませんでした。そのため“生体への毒性を最小限に抑えかつ、がん組織へより効率的に集積する方法を開発できれば 2DG の臨床応用が可能ではないか”という発想が得られました。

研究の内容

今回、川崎医科大学肝胆膵内科学の佐々木恭 大学院生、仁科惣治 准教授と日野啓輔 教授、株式会社 SENTAN Pharma らの研究グループは、ブドウ糖の代謝阻害剤である 2DG をポリ乳酸・グリコール酸共重合体 (PLGA) (注 2) に内包したナノ粒子製剤の開発に成功しました。このナノ粒子製剤をマウスに投与すると、がん組織に特異的に薬剤が届くようになり、従来の 2DG 全身投与で生じた副作用が軽減されました。

さらに同研究グループはマウスを用いた実験により、本開発薬剤でがん免疫が活性化される (具体的には腫瘍を殺すことのできるリンパ球ががん組織に集まる) ことを明らかにし、既に臨床で使用されているがん免疫を賦活化する薬剤との併用効果やがん免疫賦活剤が効かないがんに対しても治療効果があることを証明しました。

図 本研究の概要



今後の展開

以上より、“ブドウ糖代謝阻害剤”と“がん特異的薬剤送達システム”を組み合わせた本開発薬剤は、進行がんに対する新たな治療手段となりうるのではないかと期待されます。今回の研究では主に肝がんに対する効果を検討しましたが、予備実験では膵癌、腎癌や大腸癌に効果があることも確認しています。現在、実用化に向けてさらなる検討を行っていますが、今回開発した薬剤は現在使用されている抗がん剤を補強したり抗がん剤が効かない癌に対しても効果を発揮したりすることが期待されます。

○発表雑誌

雑誌名

Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology

URL: <https://www.cmghjournal.org/>

論文タイトル

Nanoparticle-mediated delivery of 2-deoxy-D-glucose induces antitumor immunity and cytotoxicity in liver tumors in mice

URL: [https://www.cmghjournal.org/article/S2352-345X\(20\)30173-9/fulltext](https://www.cmghjournal.org/article/S2352-345X(20)30173-9/fulltext) 【Articles in Press】

DOI 番号: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2020.10.010>

著者

Kyo Sasaki, Sohji Nishina*, Akira Yamauchi, Kotaro Fukuda, Yuichi Hara, Masahiro Yamamura, Kensuke Egashira, Keisuke Hino*.

*: 責任著者

○用語解説

(注 1) 2-デオキシ-D-グルコース(2-deoxy-D-glucose、2DG)

ブドウ糖(グルコース)と構造が似て非なる物質であり、ブドウ糖と同じく細胞内に取り込まれるが代謝を受けない。さらに 2DG は、ブドウ糖の代謝も阻害する。

(注 2) ポリ乳酸・グリコール酸共重合体 {poly(lactic-co-glycolic acid)、PLGA}

生体適合性(拒絶反応を起こさないこと)を有した安全性の高い高分子であり、多くの PLGA を用いた製品が米国食品医薬品局(FDA)により認可されている。がん特異的な薬剤送達システムへの臨床応用が期待されている。

○問合せ先

研究について

川崎医科大学肝胆膵内科学

教授 日野 啓輔(ヒノ ケイスケ)

TEL:086-462-1111 FAX:086-464-1196

Email: khino@med.kawasaki-m.ac.jp

広報について

川崎医科大学庶務課

課長 浅沼 淳(アサヌマ ジュン)

TEL:086-462-1111

Email: d_gakujutu@med.kawasaki-m.ac.jp

広報・導出について

株式会社 SENTAN Pharma(センタン ファーマ)

経営企画室 今村 恭子(イマムラ キョウコ)

TEL:092-271-5508

Email: mpo@sentaniryou.co.jp

研究支援について

九州大学病院 ARO 次世代医療センター

TEL:092-642-6290

Email: tr-info@med.kyushu-u.ac.jp