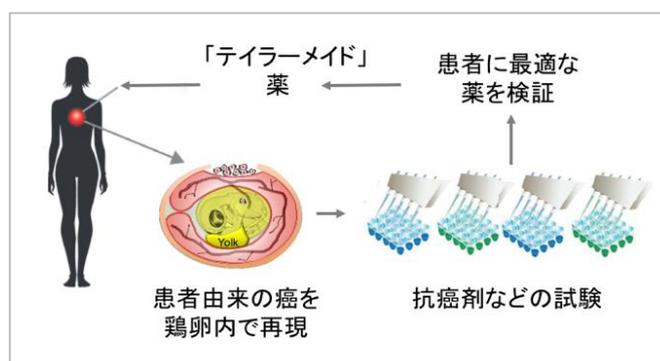


癌の個別化医療を可能にする患者癌由来の鶏卵モデル

- 卵巣癌患者の癌を鶏卵の中で再現することに成功し、患者由来の癌モデルとしての有効性を示しました。
- 癌の鶏卵モデルはヒトの癌の解析に有効であること、新規の癌治療法の開発にも大変役に立つ系であることがわかりました。
- 癌の鶏卵モデルを用いて、私達が開発した新規ナノ粒子が選択的に癌に集まること、またこのナノ粒子に抗癌剤の副作用を抑える効果があることを明らかにしました。

京都大学 高等研究院 物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS=アイセムス) の玉野井冬彦 (たまのい・ふゆひこ) 特定教授は、鶏卵内にヒトの患者由来の卵巣癌を再現しました。また、その卵巣癌鶏卵モデルに、自らが新たに開発したナノ粒子を使って抗癌剤を投与する実験を行い、このナノ粒子が抗癌剤の副作用を軽減する役割を果たすことを確認しました。



癌は、同じ種類の癌でも個々の患者やそのステージによってその性質に違いがあります。そのため、十分な効果を期待するためには、それぞれの患者に適した抗癌剤を個別に選択する必要がありますと考えられますが、現在の癌治療では、同じ種類の癌に対しては同様な抗癌剤が使われることが一般的です。

本研究では、鶏の有精卵の殻に穴を開け、胚を取り巻く「漿尿膜」上に細かく砕いたヒト卵巣癌を乗せると、3~4日後には同じ特徴を保持した癌が鶏卵内に再現されました。マウスでの癌の再現には数週間を要することを考えると、大きな短期化です。この鶏卵モデルを使えば、実際の患者の癌を再現して、その癌に最適な薬を探すことが、1週間ほどでできるようになります。また、有精鶏卵は一つ65円程度と、大変安価でもあります。

また、研究チームは、この鶏卵モデルに自らが開発した多孔性（無数の細孔をもつ）ナノ粒子「B-PMO」を使って抗癌剤を投与する実験を行いました。B-PMOの細孔中に抗癌剤を詰めて投与すると、2~3日で癌が消滅しましたが、胚の臓器は健康なままでした。これは、B-PMOが癌にだけ選択的に集まって蓄積したために、周囲の臓器に影響を与えず、抗癌剤の副作用を最小限に抑えるために役立ったということです。これほど癌に選択的に蓄積することができるナノ粒子は、これまで確認されていませんでした。

以上のように、今回の研究では、卵巣癌鶏卵モデルとナノ粒子 B-PMO の2つの有効性が確認されました。鶏卵モデルは、更なる研究により個別医療の実現に役立つ可能性が期待されます。また、ナノ粒子 B-PMO については、今後、副作用の少ない抗癌剤治療に役立つことや、その高い癌蓄積能のメカニズムを検証することで、更に高い癌蓄積能を持つ粒子の開発に役立つことが期待されます。

本成果は英国時間6月4日 午前10時（日本時間 午後6時）に、英科学誌「Scientific Reports（サイエンティフィック・リポーツ）」オンライン版で公開されました。

1. 背景

癌研究の最近の進展により、癌はその種類、ステージにより異なること、また、同じ種類の癌でも個々の患者により大きな違いがあることがわかってきました。すなわち、癌の異種性は重要な問題です。

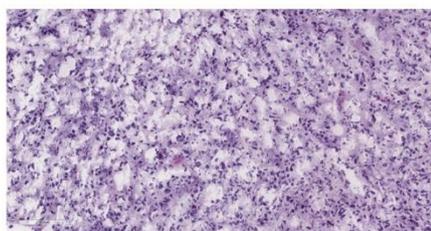
癌の異種性に関する研究の成果は、癌治療にも重要な変化をもたらしており、このことから、治療は個々の患者に適したものでないと十分な効果が期待できないということがわかります。抗癌剤を考えますと、現在は、癌の種類が特定されると誰でも同じ抗癌剤が使われる傾向がありますが、最近の研究の成果をふまえると、個々の患者にあわせた治療が必要になると考えられます。

そこで新しい動きとして、癌の個別医療、患者に適したテーラーメイド治療が提唱されています。この個別医療を可能にするには、患者の癌を取り出し、それぞれに適した抗癌剤を見つける必要があります。しかし、これまではこのようなことを可能にするシステムがありませんでした。いくつかの方法が提唱されていますが、それぞれ問題点があります。

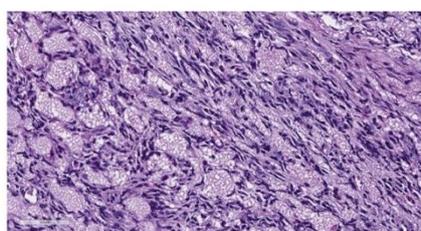
2. 研究内容と成果

私たちは癌の個別医療を可能にする癌の鶏卵モデルを開発しました。鶏の有精卵を購入しインキュベーター（孵卵器）の中で育てます。10日目の時点で鶏卵の中の鶏の胚の周りに栄養にとんだ膜（＝漿尿膜）ができます。卵の殻に穴を開けて、卵巣癌の患者由来の癌を細かく砕き、この膜の上にのせると3～4日後に癌ができます。こうしてできた癌は患者の癌の特徴を保持しています。すなわち、卵巣癌の患者の癌を鶏卵の中で再現することに成功しました。

鶏卵漿尿膜上の癌



卵巣癌患者の癌



鶏卵モデルで作った癌は患者の癌と酷似しており、癌細胞だけでなく、結合組織、間質細胞、血管をもつ。

私たちの鶏卵モデルと使うと、患者の癌を再現し、それを消滅させるのに最適な薬を探すことが一週間ほどでできることとなります。こうして得られた情報を治療のために役立てることも将来可能になってきます。

癌の鶏卵モデルは簡便で強力な方法であり、今後、上記の患者由来癌モデル以外にもさまざまな応用が期待されます。その一例として、私たちは新規の癌治療の開発を目指して、最近私たちが開発したナノ粒子の解析にこの鶏卵モデル用い、重要な知見を得ました。

ナノ粒子はナノメートルサイズの小さな粒子です。こうしたナノ粒子を使い抗癌剤を癌にミサイルのように打ちこむことが可能になるので、世界中で様々な研究が行われてきています。最近私たちは「Biodegradable PMO (B-PMO：生分解性メソポーラス有機シリカ)」という新規のナノ粒子を開発しました。このナノ粒子は多孔性の物質で、ひとつの粒子に千以上の孔があり、そこに抗癌剤を埋め込むことができます。

ドキシソルビシンという抗癌剤を埋め込んだ B-PMO を卵巣癌を移植した鶏卵の中に打ち込むと、2〜3 日で癌が完全に消滅しました。癌消滅後、鶏の胚の臓器を調べてみますと、全く異常がみられませんでした。これは非常に印象的な結果です。なぜならば、このナノ粒子を使わずに抗癌剤をそのまま鶏卵に打ち込むと、臓器は様々なダメージを受け、中には溶けてしまう臓器もあります。すなわち、私たちのナノ粒子を使うことで抗癌剤による臓器へのダメージを防ぐことができたのです。ナノ粒子により、抗癌剤の副作用を防ぐことができることを顕著に示すことができました。

私たちのナノ粒子で抗癌剤の副作用を防げるのは、抗癌剤が癌にだけ届いているからです。この点はドキシソルビシンが含む蛍光粒が癌でだけ検出されることから明らかになりました。

また、ナノ粒子の分布を見てみますと、癌にだけ蓄積していることが明らかになりました。このように高い癌蓄積能をもったナノ粒子は、私たちのものが世界で初めてです。

3. 今後の展開

患者癌由来の鶏卵モデルは今後さらに検討が進むと思います。今回の研究では卵巣癌をつかいましたが、他の癌、例えば大腸がん、肺癌などでもモデルができるのか検討が必要です。この点を研究するために京都大学のバイオリソースセンターとの共同研究を開始しました。

今後、患者癌由来の鶏卵モデルを使い、個別医療が可能であるか、検討したいと思います。

私たちが開発した B-PMO は高い癌蓄積能を持っているという点で既存のナノ粒子と比べ卓越した利点を持っています。高い癌蓄積能を可能にしているナノ粒子の特徴を現在研究しているところです。ヒントはえられているのですが、さらなる研究が必要です。

4. 用語解説

癌の個別医療：オーダーメイド医療とも言われ、個別の患者のもつ特徴に合わせた治療を施すこと。

ナノ粒子：40〜300ナノメートル (nm) 程度の粒子。(1nm=100万分の1mm)

5. 研究プロジェクトについて

本研究は、独立行政法人 日本学術振興会科学研究費補助金により行われています。

6. 論文タイトル・著者

Chick chorioallantoic membrane assay as an in vivo model to study the effect of nanoparticle-based anticancer drugs in ovarian cancer

(卵巣癌に対するナノ粒子の効果を検討するアッセイ系としての鶏卵モデル)

Binh Thanh Vu, Sophia Allaf Shahin, Jonas Croissant, Yevhen Fatieiev, Kotaro Matsumoto, Tan Le-Hoang Doan, Tammy Yik, Shirleen Simargi, Altigracia Conteras, Laura Ratliff, Chiara Mauriello Jimenez, Laurence Raehm, Niveen Khashab, Jean-Olivier Durand, Carlotta Glackin and Fuyuhiko Tamanoi

7. iCeMS について

京都大学 高等研究院 物質－細胞統合システム拠点 (iCeMS=アイセムス) は、文部科学省「世界トップレベル研究拠点 (WPI) プログラム」に平成 19 年度に採択され、平成 29 年にはその研究水準および運営が世界トップレベルであるとして、「WPI アカデミー拠点」に認定された研究拠点です。iCeMS では、生物学、物理学、化学の分野を超えて新しい学問を作り、その学問を社会に還元することを目標に活動している日本で唯一の研究所です。その新しい学問からは、汚水や空気の浄化といった環境問題の解決、脳の若返りといった医療に役立つ可能性を秘めたとてつもないアイデアが次々と生まれています。

詳しくはウェブサイトをご覧ください。 <http://www.icems.kyoto-u.ac.jp/>