≪若手研究者紹介≫



精巧緻密な生命システムを利用した治療法開発をめざして

宇都口 直 樹 Naoki Utoguchi 帝京大学薬学部生物薬剤学教室

1. はじめに

筆者が研究者としての第一歩を踏み出したのは、 大阪大学薬学部 4 年生の時に、真弓忠範先生が主宰されていた薬剤学講座に配属された 1989 年 4 月であった。真弓先生は同年の 2 月に赴任され、阪大薬・薬剤研の 4 年生としては、筆者は最初から指導をうけた学生となる。真弓先生から研究の「いろは」をご指導いただき、博士課程の途中で中川晋作先生(阪大薬)が赴任され、「にほへと」とご指導いただき、今はどっぷりと研究の世界に浸かっている。

筆者が真弓・中川研に所属して幸運だったのは、両先生方からご指導を受けることができたことはもちろん、くわえて優秀な後輩達の存在が挙げられる。同じ釜の飯を食った後輩は、現在アカデミックで活躍されている方だけを挙げても、堤康央先生(基盤研)、水口裕之先生(基盤研)、岡田直貴先生(阪大薬)、池田賢二先生(大阪大谷大学薬)、近藤昌夫先生(阪大薬)、中西剛先生(阪大薬)、角田慎一先生(基盤研)、槙本博雄先生(神戸大病院薬剤部)、鎌田春彦先生(基盤研)、井上順先生(新潟大医)となる。これら優秀な後輩達と切磋琢磨できたことが大きな財産となっている。もちろん、筆者が真弓研を出た後の世代の後輩達とも、切磋琢磨しつ

筆者紹介:奈良県生まれ. 1990年大阪大学薬学部卒業(薬剤学講座), 1992年大阪大学大学院薬学研究科修士課程修了(同), 1995年博士課程修了(同), 1995年昭和薬科大学助手(薬剤学研究室), 1997~8年米国カンザス大学博士研究員(Pharmaceutical Chemistry), 1999年昭和薬科大学講師, 2002年より現職, 助教授. 平成18年度日本薬剤学会奨励賞受賞. 研究のモットー:生命から学んだことを治療法開発に役立てる. 趣味:美味しいお酒を呑み,美味しい料理を食べること.

つ共同研究などで大変お世話になっている(現研究室の鈴木亮助手,富山大薬の小泉桂一先生など多数).

さて、今回は研究者紹介ということもあり、最新 の研究だけではなく、筆者が過去に行った研究を振 り返り、反省と今後の自身の研究の方向付けができ たらと思い、執筆する次第である。

2. 生理反応を利用した吸収促進

このテーマは大学教員となって初めて手がけた研究となる。学生時代は、腫瘍組織の血管内皮細胞機能に関する研究を行っていたが、教員となり新規テーマを思案していた。ふと見た薬剤学の教科書に「吸収促進剤」の記載があり、そこには「薬理作用を持たずに、作用後、すみやかにバリアー機能が回復すること」とあった。確かに吸収促進作用のみを示し、他の作用を持たないことは理想型ではあるが、薬理作用の無い物質が促進効果を示すのは、細胞や組織傷害の結果であると考えることもできる。

そこで、生理反応を利用して吸収促進できないか、すなわち「吸収障壁である消化管上皮細胞間隙を生理的に開口させることによって吸収促進を行う」というストラテジーを考え、その可能性を検討することとした。

生体内因子である一酸化窒素(NO)に、上皮細胞間隙を生理的に開口させる作用があるとの報告があり、in vivo における吸収促進効果を検討した.結果、NO 供与剤(SNAP、NOR類、NOC類)は、ウサギ直腸¹)、鼻腔²)、ラット小腸³)からの薬物吸収を顕著に促進することを見いだした.同程度の促進作用を示す用量で、各種吸収促進剤とNO 供与剤

の細胞・組織傷害性を比較したところ、NO 供与剤は、実用化された促進剤であるカプリン酸ナトリウムよりも傷害性が低いという結果を得た。

従来、吸収促進剤はトライ&エラー的な検討により見いだされてきた。しかし筆者の戦略は、作用機序から見いだすものであり、作用機序から生まれた初めての促進剤である。「薬理作用を持たない」という古くから語られてきた薬剤学の常識を覆す新規な仕事となったと自負している。

3. 口腔粘膜における薬物吸収機構の解明

1990年代初頭より、辻彰先生のグループらによって精力的に小腸からの薬物吸収機構に特殊輸送系が関与していることや、その実体であるトランスポータがクローニングされ、筆者も他の薬物吸収部位にもトランスポータが関与するのではないかと考え、昭和薬科大で2つ目のテーマとして研究を立ち上げた.

口腔粘膜からの薬物吸収機構は、従来より、受動拡散によるものと考えられていたが、そこにトランスポータを介した機構もあるのではないか?という仮説のもと、その検証を行った.

結果、初代培養ウサギ口腔粘膜上皮細胞やハムスターを用いて、口腔粘膜にモノカルボン酸トランスポータが機能していることを、 $in\ vitro$ 、 $in\ vivo\ の$ 系で明らかとした $^{4,5)}$. これも、従来の仮説を「疑う」という視点から生まれた成果である.

4. 胎盤関門における薬物輸送

1997年、留学の機会を与えられ、カンザス大のAudus 先生の門を叩いた。このとき Audus 研では、胎盤関門における物質透過評価系を確立させたばかりであった。

さて、胎盤関門の本体はトロフォブラストであり、胎盤関門における栄養物質やビタミン類の透過に関する報告は数多くあるが、薬物透過機構に関する知見は皆無であった。そこで、胎盤関門における薬物透過機構に関する研究に着手した。

結果、トロフォブラストに発現するトランスポータが母体から胎児への薬物移行に関与していることを明らかにした⁶⁾. またトロフォブラストには排出タンパクである P 糖タンパクが発現しており、母体から胎児への薬物移行の関門として機能しているこ

とを見いだした⁷⁾. 母体は胎児を守るために,このような生命システムを備えていることを考えると, 生命の緻密さに感動すると同時に,生命の愛おしさ を感じざるを得ない.

5. 腫瘍組織血管を標的とした癌免疫法の開発

縁あって 2002 年より丸山一雄先生のラボに加えて頂いた.丸山研の大目標は「癌の制圧」であり、丸山先生はリポソームテクノロジーを基盤として、研究を進められている. そこで筆者は異なるアプローチで癌の制圧というラボの大目標にチャレンジすることとした.

現在の癌治療法は、外科療法、放射線療法、化学療法の3つに大別できる。しかし、それぞれに欠点を有しており、第4の癌治療法として、免疫療法が注目されている。従来の癌免疫療法は、癌由来抗原をアジュバントなどとともに免疫するものであるが、抗原性の低さや、既存のアジュバントでは十分な免疫反応が惹起できず、あまり有効なものではなかった。

しかし、近年、極めて高い抗原提示能を有している樹状細胞の機能が明らかとなり、樹状細胞を用いた癌免疫療法が注目されている。そこで、樹状細胞を用いた癌免疫療法を新規テーマとして立ち上げることとした。

さて、固形癌が増大する際に、酸素や栄養の供給 および老廃物の除去を行うパイプとなる血管の新生 が不可欠である.したがって癌組織部位の血管の破 綻は、癌細胞への栄養供給路を絶つこととなり、ひ いては癌組織の退縮が期待される.そこで癌細胞そ のものではなく、癌組織部位の血管(内皮細胞)を 標的とした癌免疫療法を考案した.具体的には、癌 組織血管内皮細胞を樹状細胞にパルスし、癌組織血 管内皮細胞特異抗原を提示させ、癌組織血管内皮細 胞への細胞傷害性 T 細胞を誘導・活性化し、癌組織 血管を破綻させることによる癌の退縮を期待するも のである(図 1).

癌細胞そのものではなく、癌組織部位の血管内皮 細胞を標的とする利点を以下4つ挙げることができ る.

①効率の良さ:癌組織を構成する細胞は、主に癌細胞と血管内皮細胞であるが、その細胞数比は約100:1である。すなわち計算上、1つの血管内皮細

胞が 100 個の癌細胞を支えていることを意味し, 1 つの内皮細胞の死は 100 個の癌細胞の死が誘導できることが期待される. したがって, 癌細胞をターゲットとするより, 癌組織の血管内皮細胞をターゲットにしたほうが 100 倍の効果が望める.

②幅広い癌種に適応可能:癌を標的とした場合, 肝癌なら肝癌細胞の関連抗原,膵臓癌なら膵臓癌の 関連抗原と,それぞれの癌種によって異なった関連 抗原を用意する必要があるが,癌血管内皮細胞を ターゲットとした場合,どのような癌種であれ, ターゲットは血管内皮細胞であり,いかなる癌種へ の適応の可能性がある.

③副作用の低さ:成人において血管新生が盛んな 部位は、癌組織以外では創傷治癒部位などに限定さ れるため、副作用が低いことが予測される.

④免疫細胞の移行障壁回避:癌細胞を標的とした場合,血中に存在する免疫細胞が血管内皮細胞層を 浸潤しなければならないが,血管内皮細胞を標的と すれば,直接標的細胞へ到達できるため,効果的である.

このように癌細胞そのものではなく、血管を標的としたほうが極めてスマートな方法であり、その有効性を検討した。実験としては、癌組織血管内皮細胞モデルとして、癌細胞の培養上清で培養した血管内皮細胞を用い、本細胞を樹状細胞にパルスしたものをマウスに免疫し、その抗腫瘍効果を検討した。結果、黒色腫の肺転移、結腸癌の皮下腫瘍の系において、顕著な抗腫瘍効果を見いだした。また、この

抗腫瘍効果は、癌細胞そのものを免疫した場合より 強力であり、作用機序の解析により、癌細胞ではな く、腫瘍誘導の新生血管内皮細胞を標的として傷害 していることを明らかとした8).

低分子化合物や、血管新生に関与する蛋白の中和 抗体など、血管新生を標的とした血管新生阻害剤を 癌治療薬とする検討は数多くなされている。しか し、免疫機構を利用して、これら腫瘍誘導の血管を 破綻させるアプローチは初めてのものである。

この免疫系を利用する利点は大きく2つあり、1 つは標的への選択性が高いことが挙げられる。すな わち細胞傷害性 T 細胞などは、標的探知能力を有す る極めて有能な攻撃部隊である。もう1つは、免疫 記憶であり、免疫記憶が成立すれば、再発(癌にお いては遠隔への転移)防止の可能性を有する点であ る。

現在,抗腫瘍効果の本体である抗原の検索,また血管新生が関与する他の疾患への応用を検討している.

6. お わ り に

振り返れば、筆者の研究テーマには一貫性がなく、反省すべき点ばかりである(ここには記さなかったテーマもある). 吸収促進剤にしろ、胎盤関門にしろ、結果として、途中で投げ出してしまった.

しかし,無理なこじつけをするならば,「生命」を 教科書にして,例えば,上皮細胞間隙の生理的な開口,生理活性物質の輸送に関わるトランスポータ,

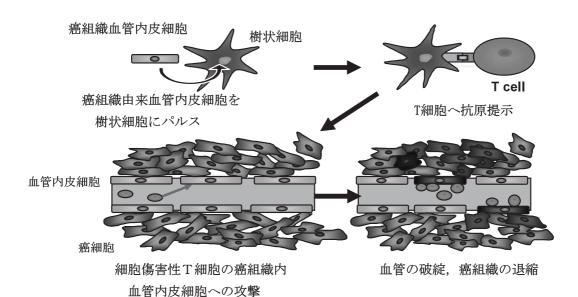


図1 癌組織血管内皮細胞をパルスした樹状細胞を用いた癌組織血管を標的とする癌免疫療法

免疫機構など、生命から学んだ事象を元に、それを 治療戦略に応用した研究を行ってきたとも言えなく はない.

特に、今は「免疫機構」の面白さに心惹かれている。免疫系は外来の病原微生物や異物から防御する生体機構として進化した一方で、生体内に存在する不要な細胞除去という重要な役割も担っている。癌を考えれば、免疫系によって日々生まれる癌細胞(数千個といわれている)が除去され、我々は生命を存続させている。すなわちヒトは60兆個もの細胞の生死を極めて高度に制御しながら生きている。この生命の進化によって得た、高度な生体制御システムである、「免疫機構」を利用し、これを種々の治療に生かす戦略は理にかなったものであると考える。この免疫のテクノロジーを薬剤学に応用する新規概念である「免疫薬剤学」という領域の開拓を行っていきたい。

現在、丸山研はスローガンとして「リポソームテクノロジーを基盤とした『DDSと免疫療法』による癌の根治を目指す」ということを掲げている。これを実践すべく、精巧緻密にできた生命のシステム「免疫」を上手く利用した治療法の開発を行っていきたいと考えている。

引 用 文 献

- 1) N. Utoguchi, Y. Watanabe, T. Shida, M. Matsumoto, Nitric oxide donors enhance rectal absorption of macromolecules in rabbits, *Pharm. Res.*, **15**, 870–876 (1998).
- 2) Y. Watanabe, N. Utoguchi, A. Ishii, Y. Tai, H. Shiota, H. Kurai, M. Matsumoto, Absorption enhancement of a protein drug by nitric oxide donor: Effect of nasal absorption of human granulocyte colony-stimulating factor, J. Drug Targeting, 8, 186–194 (2000).
- N. Numata, K. Takahashi, N. Mizuno, N. Utoguchi, Y. Watanabe, M. Matsumoto, T. Mayumi, Improvement of intestinal absorption of macromolecules by nitric oxide donor, *J. Pharm. Sci.*, 89, 1296–1304 (2000).
- 4) N. Utoguchi, Y. Watanabe, T. Suzuki, J. Maehara, Y. Matsumoto, M. Matsumoto, Carrier-mediated transport of monocarboxylic acids in primary cultured epithelial cells from rabbit oral mucosa, *Pharm. Res.*, **14**, 320–324 (1997).
- N. Utoguchi, Y. Watanabe, Y. Takase, T. Suzuki,
 M. Matsumoto, Carrier-mediated absorption of salicylic acid from hamster cheek pouch mucosa,
 J. Pharm. Sci., 88, 142–146 (1999).
- 6) N. Utoguchi, K.L. Audus, Carrier-mediated transport of valproic acid in BeWo cells, a human trophoblast cell line, *Int. J. Pharm.*, **195**, 115–124 (2000).
- N. Utoguchi, G.A. Chandorkar, M.A. Avery, K.L. Audus, Functional expression of human cytotrophoblasts and BeWo cells, *Reprod. Toxicol.*, 14, 217–224 (2000).
- 8) 宇都口直樹, 丸山一雄, 腫瘍組織血管内皮細胞を抗原としてパルスした樹状細胞による癌免疫療法, 臨床免疫, **45**, 491–496 (2006).