

最先端研究開発支援プログラム（FIRST）中間評価に係るヒアリング
（ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション）

1. 日時 平成24年9月25日（火）10:00～10:50

2. 場所 中央合同庁舎4号館2階 共用第3特別会議室

3. 出席者

相澤 益男 総合科学技術会議議員

奥村 直樹 総合科学技術会議議員

白石 隆 総合科学技術会議議員

上田 泰己 理化学研究所 再生・発生科学総合研究センター プロジェクトリーダー
（外部有識者）

長洲 毅志 エーザイ株式会社理事、チーフサイエンティフィックオフィサー付担当部長
（外部有識者）

西島 和三 持田製薬株式会社医薬開発本部専任主事／東北大学未来科学技術共同研究センター客員教授／東京大学大学院農学生命科学研究科特任教授（外部有識者）

江頭 健輔 九州大学大学院医学研究院 循環器病先端医療研究開発学教授（外部有識者）

米倉 義晴 （独）放射線医学総合研究所 理事長（外部有識者）

中野 節 内閣府官房審議官（科学技術政策担当）

中川 健朗 政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）付参事官（総括担当）

川本 憲一 政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）付参事官（最先端研究開発支援プログラム担当）

4. 説明者

片岡 一則 東京大学大学院工学系研究科／医学系研究科教授（中心研究者）

石田 秋生 独立行政法人科学技術振興機構上席主任調査員（研究支援統括者）

一木 隆範 東京大学大学院工学系研究科准教授

西山 伸宏 東京大学大学院医学系研究科准教授

鄭 雄一 東京大学大学院工学系/医学系研究科教授

松村 保広 国立がん研究センター東病院臨床開発センター がん治療開発部部长

村垣 善浩 学校法人東京女子医科大学先端生命医科学研究所教授

5. 議事

【事務局】

定刻になりましたので、これよりFIRST研究課題「ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション」の中間評価に係るヒアリングを始めたいと思います。

本日の出席者はお手元の座席表のとおりでございますが、課題側からは中心研究者である片岡先生をはじめ皆さんにご出席いただきまして、ありがとうございます。

また、本日の配付資料はお手元に一覧をお配りしていますが、ご確認をいただければと思います。

このヒアリングは非公開で行いますが、後日、今後の研究発表あるいは知的財産検討に支障が生じないことを確認した上で、議事概要を公開させていただきます。

ヒアリングの時間配分につきましては、研究課題側からの説明を15分、その後、質疑応答35分ということでお願いをいたします。

なお、説明に当たりましてはあらかじめお願いをしておりますが、課題全体の研究の進捗度合いと目標の達成見通しについて、国際的な優位性、あるいはサブテーマの役割、相互関係を含めて簡潔で明瞭なご説明をお願いしたいと思います。

説明では、終了5分前に予鈴、終了時間に本鈴を鳴らさせていただきますので、時間が来ましたら説明の途中であってもそこで中断をしていただければと思います。

質疑応答では、終了3分前に予鈴を鳴らさせていただきます。

それでは、説明のほうをよろしく願いいたします。

【説明者】

中心研究者の片岡でございます。現在、日本では3人に1人、約36万人の方ががんで亡くなっています。このようながんの革新的な診断・治療法をナノバイオテクノロジーで実現する、これが我々のプロジェクトのミッションであります。

そのときの中心的な技術は何かというと、分子技術に基づく精密高分子材料設計です。水になじむ部分となじまない部分、そのような高分子の中に標的指向機能、薬剤担持機能、環境応

答機能といった任意の機能を位置選択的につくり込む技術であります。このようにしてつくった高分子を溶媒の中に入れますと自動的に自己組織化が起こりまして、薬剤、核酸医薬を内封した、このようなミセル型ナノデバイスが形成されます。

このつなぎ目の部分、ここをちょっとずらすだけで自己組織化の様相は変わりまして、このように袋状になりまして、中空のデバイスも作成できます。

この技術は現在、多数の被引用回数がありまして、また国際的にも評価されまして、国内外で150件以上の特許、フンボルト賞、江崎玲於奈賞等を受賞しています。

これで何ができるかといいますと、まず体内の望ましい部位に薬を到達させることができます。これはがんですが、がんだけに集まっていることがわかります。さらに組織レベルのみならず細胞レベルでは標的細胞の中に入って行って環境変化をセンシングして、細胞の中の望む位置で薬を放出する細胞オペレーション機能が実現できます。

さらに、造影剤を入れることによる見える機能によるイメージング、そして光増感材剤等を入れることによって光等の物理エネルギーに応答する機能を使った新しい治療、こういったものが可能になります。このような技術を使って我々はがんの標的治療を行います。

一方、がんの治療においては治療のみならず術後の再建が重要です。特に頭頸部がんではインプラントを利用した組織誘導が行われますが、通常長期間が必要です。そこで、私たちはこの分化誘導剤をデバイスの中に入れまして、これを使った迅速な組織再建、すなわちインプラントの中に入れて徐放することによる迅速な組織再建を目指します。

さらに見える機能と合体した非侵襲の断層イメージング、さらには早期の診断ということで最近がんマーカーとして注目されていますがマイクロRNAを簡易型で診断するデバイスの構築を進めます。

このようにして診断と治療と再建までをシームレスに達成する、これがこの研究の目的です。

では、標的治療で何ができるかといいますと、ここでは薬剤の到達効率が低いがん、転移がん、薬剤耐性がんという現在の化学療法では困難な難治がんの治療を行いました。まず、薬剤到達効率が低いがんとして代表例は膵臓がんです。非常に低い生存率です。これはこちらにございますようにがん細胞のクラスターの周りを赤く染色した厚い線維組織が覆っています。そのために薬剤が到達できません。実際、例えばこれは既存のリポソームですが、ご覧のように間質、すなわち線維組織にとどまってしまっています。

この問題に関して我々はミセルのサイズをつくり込みました。結果的には30nmまで小さくすることによって、間質を浸透することが出来ることがわかりました。これは30nmのミセル

を緑に蛍光標識、70nm のミセルを赤に蛍光標識して混ぜて同時に血中投与した場合です。これが膵臓がんですがその中は緑色です。つまり 30nm ミセルによって膵臓内部まで薬を到達させることが可能になりました。

実際、これは膵臓がんのマウスの生存率ですが 100 日、人間でいえば 10 年に相当しますが、非常に高い生存率が得られています。それから膵臓がんの場合はがん性腹水が出ますけれども、完全に抑制しています。

この事実は現在、膵臓がん患者を対象としたミセルの治療が行われていますが、標準治療に比べて全例で生存期間が 1 年以上という、そういう結果によく対応しております。

一方、がんのもう 1 つの問題点、転移であります。転移が起こりますと生存率は極端に下がります。そして、リンパ節転移に薬剤を到達させる技術は現在ありません。しかしながらこのミセルを使うことによって、これはメラノーマのリンパ節転移ですが、このように転移リンパ節にきれいに集まります。一方、正常なリンパ節には行きません。つまりがん選択的です。

これは光る発がんを使った治療実験ですが、コントロールに比べてほとんど転移が起きていないことがわかります。実際、リンパ節を取り出しても、このように大きくなってしまっているコントロールに比べて正常とほとんど変わらないということがわかりました。

さらに問題は耐性がんです。薬剤耐性にはいろいろなメカニズムがありますが、1 つのメカニズムは解毒タンパクが細胞の中でつくられてしまう。これに対してミセルはトロイの木馬のように小胞に包まれて細胞の中に侵入し、核の近くで薬を放出いたします。

では、そういうことが本当にできるのかということで、この高分子の末端に、こちらに緑の蛍光色素、こちらに赤い蛍光色素をつけてミセルをつくります。そうすると安定なミセルは緑ですが、薬が放出すると赤くなります。実際、これをマウスに投与して生体内顕微鏡で見たのがこの結果です。投与直後はがんの毛細血管の中は緑です。ところが 12 時間たつと腫瘍血管からがんの組織の中、1 個 1 個のがん細胞の中が黄色、オレンジ色に光っています。つまりこのミセルががん細胞の中に入って行って薬を放出するということが世界で初めて証明しました。その結果として実際に耐性がんが非常によく治療できまして、これは Science Translational Medicine の表紙にも採用されています。

多くのがんはこのように血管壁の透過性の亢進を使ってミセルを集めることができますが、悪性脳腫瘍の場合は血管の壁の構築が非常に厚いので通れません。こういうのを血液脳腫瘍関門といいます。ですから、これを超える技術が必要だということで、私たちはこのミセルの表面にリガンドをつけました。

このリガンドは腫瘍の内皮細胞、がん細胞に発現する特異的なタンパクに結合します。実際にこれを使いますと、これが生体顕微鏡観察ですが、5分後に比べて5時間後は腫瘍の中が赤くなっています。つまり赤で蛍光標識をしたリガンド導入したミセルが速やかに脳腫瘍の中に入って行くということがわかりました。実際、これはこのように能動輸送が起きているものと思われる。一方、これは脳に移植したがんのモデルの治療ですが、リガンドをつけたミセルを使うと非常にきれいに腫瘍の抑制ができるということもわかりました。

このような基礎研究と同時に国立がん研究センターではこういったミセル型ナノデバイスのトランスレーショナル研究を行っています。つまり現在、がんの標準治療薬として使われているパクリタキセル、シスプラチン、エピルビシンを内包するミセルを使いまして検討を行った結果、すべてにおいて抗腫瘍効果の増強が見られるのみならず、こういった毒性ですね、神経毒性、腎毒性、心毒性がすべて低減するという結果が得られました。

これは実際に治験の、例えば抗アレルギー剤を使わないプロトコル、外来治療へのプロトコルということで企業治験へと反映され、実際、企業治験でも高い治療効果と毒性効果の低減が見出されています。

これを詳しく説明いたしますとこのようになります。つまりFIRSTが開始された後に、まずエピルビシンミセルが臨床第Ⅰ相治験の準備にはいり、プロトコルを作成し、平成25年4月から治験開始予定です。それからダハプラチンミセルは臨床第Ⅰ相の後半にいきました。SN-38ミセルは臨床第Ⅱ相の後半にいています。そしてシスプラチンミセルは臨床第Ⅱ相で膵臓がんに奏功が認められ、来年から500人規模の最終段階である臨床第Ⅲ相に進んで承認を目指します。一方、パクリタキセルミセルはもう既に臨床第Ⅲ相にこの8月から入りまして、早期の承認が見込まれております。

以上のように、このFIRSTプロジェクトによって抗腫瘍効果の増強、副作用の軽減を実証し、これは投与方法、がん種等の臨床治験の方向づけに結びつき、臨床治験の加速ができました。さらに最近、厚生労働省の革新的医薬品等ガイドライン策定事業にも採択されまして、さらに実用化が加速しております。

このように幅広く適用できる、しかし毒性の強い抗がん剤を幅広くDDS化することによりまして、転移・再発の防止と治癒率向上、革新的がん治療法の確立が見込まれます。そうなりますと新しい薬、例えば分子標的薬や核酸医薬との併用が見込まれる訳ですが、ところがこれらの分子標的薬は新たな副作用が生じますし、核酸医薬は細胞内に到達できません。そこで、これをナノデバイス化いたしております。

例えば核酸医薬であります siRNA につきましては、このように細胞オペレーション機能をつくり込んだ高分子を設計し、自己組織化で siRNA を内包しました。この結果、細胞の中に入って望んだ位置で siRNA を放出することができるようになりました。結果的にはこちらがマウスに植えたがんへの集積ですが、赤が siRNA ですね。非常によく集まります。それだけではなくて、全身投与によってがんの増殖をきちんと抑えることができることがわかりました。さらに安全性試験も行っておりまして、血液障害、肝障害、腎障害すべて正常値の範囲であります。このような結果を踏まえて、現在、参加企業において疾患モデルを用いた有効性試験が行われておりまして、前臨床から臨床開発に進む予定になっております。

このような DDS を他の最先端技術と組み合わせることによってがんの集学的な診断・治療へと展開できます。例えば組織再建と分化誘導剤を組み合わせることによって細胞移植を伴わない迅速・確実な組織再建、光・超音波技術と光増感剤の組み合わせによるケミカルサージェリーによる超低侵襲がん治療、そしてイメージングと造影剤の組み合わせによる診断と治療の一体化による確実ながん治療が実現できます。

実際、組織再建については核酸医薬、特にメッセンジャー RNA デリバリーに注目いたしております。すなわちメッセンジャー RNA は分化誘導タンパクの迅速かつ持続的発現が可能ですが、問題点は生体内で不安定、自然免疫メカニズムによる強い免疫原性生があります。しかし、これをミセルに入れることによってパッケージングして、完全にメッセンジャー RNA を安定化し、Toll 様受容体の認識を完全に抑制しました。したがって動物の体内で発現し、かつ炎症反応は抑制されています。

このように担体に入れることによって長期の発現ができて、これをインプラントに入れて迅速な組織再建へと持ち込みます。

次に、光との併用です。これは膀胱がんです。膀胱がんの場合は非常に多発いたします。ですから光力学治療 (PDT) がいいわけですが、残念ながら現在の光増感剤はあちこちへ行ってしまいますから膀胱萎縮が起きてしまいます。そこで我々は DDS によってがんだけに集めて PDT を行います。

実際、そんなことができるかということで、これは GFP を発現した微小ながんを膀胱につくりまして、ナノデバイスの集積を見えています。緑ががん、赤がデバイスです。選択的に集まります。その結果として、これが治療ですが、既存の光増感剤では膀胱萎縮が起こるところが光増感剤デバイスではこのようにきれいにがんが小さくなりました。

このような仕組みは光のみならず磁場との共存も可能です。これはミセルの中に臨床に使わ

れているMRIの造影剤を入れることによって治療効果の迅速判定から、確実ながん治療の実現が期待されます。実際、非常に難しい膵臓がん、正所性の膵臓がんモデルをきれいにイメージングできます。投与後、実際のがんに限局してミセルが集まります。そして、抗がん剤ミセルと一緒に入れることによって、こんなに大きかったがんが小さくなるという、モニタリングをすることもできました。

さらに最近イメージングでは、大きさだけではなくて悪性度を見る必要があります。その場合、悪性領域は低pHになりますので、低pHで信号強度が増大する機能を有するミセルをつくりました。そうしますと、ご覧のようにこの黄色い部分の低pH領域が非常にきれいに造影されます。著しく強い短時間での信号強度増大が得られまして、これは高い有用性があると考えられます。

このように、ここではDDSと組み合わせた標的治療、超低侵襲治療、そして術後再建ができていますが、これはどのぐらいの効果があるのか。早期に診断して早期に治療できるためには、やはり高精度の迅速診断技術が必要です。そこで私たちはマイクロRNAに着目して研究をしています。

ご覧のように、これはがんセンターの落谷先生のデータです。実際に前立腺がんを非常に高精度に診断することができます。ただ、問題はマイクロRNAは血中ではエクソソームという小胞として隔離されているので、解析に多くの手間と時間が必要です。そこで私たちはニコンと共同でこのような小さなチップの中にエクソソームを精製する機能、そしてバルブを使って迅速に流路を切り換える機能、そしてPCRの要らない高感度のマイクロRNA検出を組み込んでいます。最終的には一体化して実用化を目指します。

以上のように、この研究では生体内バリアを克服するナノデバイスによる難治がん治療、ナノデバイスと先端医療技術の融合による超低侵襲治療、マイクロRNA検診用ナノデバイスによる高精度・迅速診断という科学技術イノベーションが行われます。

さらに科学技術だけではなくて、これを各企業と提携し、さらに厚労省のレギュラトリーブプログラムへの採択がありましたので、国立衛研、PMDAと一緒にしまして実用化を促進します。それによって4つの社会経済イノベーションを実現します。まず、国民のがん治癒率の向上、すなわち地域や設備にとらわれない最先端ナノ診断、ナノ治療の機会を大勢のがん患者さんに提供します。そして2番目に、不安のないがん治療の実現、すなわち副作用を軽減し、社会生活と治療を両立し、術後再建で早期の社会復帰を実現します。

3番目は、創薬プロセスの革新、薬物とデリバリーシステムの一体開発による新薬上市の加

速、そして4番目は、経済合理性に優れた医療の確立、すなわち日帰り治療の実現や術後ケアを実現し、患者さん及び社会全体の医療費負担を抑制する、こういったような社会経済イノベーションが見込めると私たちは信じております。

以上で発表を終わります。ありがとうございました。

【事務局】

ありがとうございました。それではこれより質疑応答に移りたいと思います。ここからの進行については相澤先生のほうでよろしく願いいたします。

【有識者議員】

大変進展の明確な方向性が提示されたので、ありがとうございました。そこで前提的なことでいくつかお伺いします。まず、3つの軸で展開されてきているということで、第1のミセル型のDDSのところは行き先も明確で、これが順調に本来の設計段階からのところで非常にめざましい展開を示していることを理解できます。まず、そのラインですが、ナノデバイスという表現がありました。というかむしろこれが一番大きな特徴なわけですけども、いろいろながんに対して、それから分子標的をさせる場合、それぞれのところでナノデバイスそのものが今までの研究経過から見ると、いろいろなことが試みられてきていますが、今の段階まで来て、こういうケースにはこういうナノデバイスを設計するべきだというようなジェネラルな段階に来ているのかどうかということをお伺いしたいと思います。

【説明者】

それはかなり来ていると思います。というのは、1つにはお話ししたようにこれは単なるナノ粒子ではなくて自己組織化を使っていますので、大本の高分子の中にまずいろいろな機能を創り込むことができます。

それからサイズと、ステルス性と、標的指向性、さらには細胞の中の細胞動態の制御までできます。ただ、すべての目的で必要かというところ、そうではないと思います。例えば大腸がんとかそういうところに抗がん剤を送り届けるということであれば、多くの場合はこの1番目の要するにステルス機能を発揮して、そしてがんという組織に薬をとにかく集中させる。これができればかなりいけます。ただ、膵臓がんのように間質が多くなってきますと、やはりサイズを小さくしていくという努力が必要です。

一方、脳腫瘍になってきますと、さらに隙間が小さくなりますから、これは隙間を通るといっただけではいきません。ですからリガンドをつけて、先ほどお話ししましたようにトランスサイトシスの機能をつけるというのをかなりやってきました。結果的には今日お話ししたリガンドを使うことによって、かなりトランスサイトシスを誘起できる。それによってまず組織バリアを超えることができました。

ところが、今度 siRNA になってきますと、単に組織に行くだけではだめで、細胞の中に入って、今度は小胞の中で消化されないように出てくる機能が必要になります。そうすると、この細胞オペレーション機能が必要になります。ここにかなり時間を割きました。

それで時間の関係であまり詳しくお話しできなかったのですが、例えば、これはかなり複雑な構造になっていますが、これがリガンドです。これによって組織浸透する。ポリエチレングリコールがあって、その次のブロック、実はここに核酸を封入しかつ細胞内で選択的に放出する機能があります。

ですから中に入れるもの、簡単に言ってしまいますと、いわゆる血管透過性が高いところに抗がん剤を送るのであればステルス機能等をもつけるということでもまず突破できます。

それから、間質の多いものはサイズで何とかする。さらにバリアが高いものはリガンドで組織に侵入する。そして、siRNA のような細胞内のオペレーションが必要なものは、その機能の中につくり込むという、そういう形で一応対応できています。

【有識者議員】

そうすると、いろいろなケースを想定して備えておかなければいけない機能を全部設計できるという段階に……。

【説明者】

あらゆるものを設計できるかどうかは別にして……。

【有識者議員】

今のターゲットとしておられるところにはこういう形でここまで来たかと理解してよろしいですか。

【説明者】

はい。

【有識者議員】

そういたしますと、このDDSのところだけについて考えると何が技術課題としてあり得るのか。それを。

【説明者】

それは補足のほうにお示ししてありますが、今後このように考えています。つまりこのあたりは今FIRSTでやっていて、リガンド結合型は今、前臨床のほうにいています。あと残された課題はいろいろあります。例えば転移といっても転移の段階がありまして、ごく初期に本当にいけるのか。そういうところに本当に集められるかどうか。これの設計を現在やろうとしています。

もう1つは治療抵抗性のがん、いわゆるがん幹細胞であります。これについては1つはサイズでともかく近くまでいくということと薬剤耐性を克服するミセルの利用があるのですが、これだけでは不十分で、実はリガンドの設計が非常に重要です。これも現在進めていて、これから将来的に、今でもいくつかありますが、新しいリガンドをつけることによってこういうがん幹細胞の治療が今後可能になってくるのだらうと思います。

【有識者議員】

もう1つの質問は、ケミカルサージェリー、特に光を使ってやっておられる、この流れの研究がどういう位置付けになるのか少し理解しにくいところがあります。今のDDSでどうしても解決できない。そのためにこういう光照射の技術を導入してやっているのか、あるいは今のミセルタイプのDDSというナノデバイスでは解決しにくいというのがあるのでこれをやっているのか、その辺がちょっとわかりにくいのですが、ご説明いただければ。

【説明者】

まず、光力学治療全体から申し上げますと、明確なドラッグデリバリーシステムを使ったものはまだ実用化されていません。ですから、現在の臨床では、光増感剤そのものを全身投与して治療を行っています。そうすると全身に行ってしまいますから非常に毒性が出ます。

例えば膀胱がんになぜ注目しているかという、膀胱がんは光力学治療の非常にいいターゲ

ットですが、膀胱粘膜がみんなやられてしまいます。ですから、デバイスの中に光増感剤を入れることによって、この問題を解決しようというのがまず直近の例です。

さらに、それを推し進めていくことによって、補足のほうにありますけれども、そうは言ってもやはり光の場合は到達する距離が限られます。そうなりますとやはり超音波を使いたい。超音波を使うと超音波によって光増感剤が励起しますが、問題は光増感剤は何でもいいかというところでもなくて、非常に励起効率の高いものを使わなくてはいけない。それに時間がかかりました。ただ、ある化合物が非常にいいということがわかりましたので、これを使うと深いところまで行けるようになると思います。

【有識者議員】

もう1つは、最後の診断・治療のところですが、ここでのナノデバイスというのはどこが実態なのかちょっとわかりにくい。それと診断と治療とを兼ね備えたものがあることが望ましいことはわかりますが、本流の研究とこのリンクがちょっとわかりにくいというところもありますので説明をお願いいたします。

【説明者】

本流とのリンクという点では、我々自身は非常にリンクしていると思っています。1つには、DDSを主体にするがん治療はこれから普及していこう。そうなるのとどのぐらい薬が個々の患者さんに対して集まるのか、治療効果はどうかを同時に判定していくことが必要です。そうなると同じ特性を持ったミセルの中に造影剤を入れるものがまず絶対に必要だろう。だから1つはDDSのがん治療の進歩のために造影剤と組み合わせたミセルが必要であるというのがまず1点。

もう1つは、一方においては、これをやっていてわかってきたことは、もちろんイメージングでございますが、我々MRIをここで特に取り上げているのは、1つの理由は今MRIは日本中で6,000台ぐらい普及しています。これから超高磁場のMRIを普及させるのはものすごくお金がかかりますが、1テスラのMRIは既にかなり普及しています。そういうところにこういう造影剤を組み合わせることによって、いわばエンジンにターボをつけるようなものですが、それによって高額な診断装置を導入することなく、現在のがんの検診の精度を上げることができるのではないかと。

実際に、これは低pH領域がここまできれいに造影されたというのは、これまでになかったこと

です。そうなりますと、DDSとの合体もありますが、これ自体で1つの新しい造影剤になり得る可能性もあるのではないかと考えています。

【有識者議員】

それでは、どうぞ。

【有識者議員】

大変な進捗のご説明を伺いまして、大変うれしく思っておりますけれども、このFIRSTのプログラム30について私は同じことを申し上げているのですが、金額の規模からいって前例がないので、1つの技術の完成度の高いものをつくっていただきたい。たとえば悪いのですが、例えば科研費のように小さいものをいっぱいやるというのではなくて、完成度の高いものを仕上げていただきたい、そういう期待があるということを皆さんに申し上げます。

そういう観点で、先ほど11ページ目に今この治験のフェーズに来ているかというご説明があったかと思えます。あと1年半しかこのプロジェクトはございませんが、さらにフェーズⅢに入る可能性はあるのでしょうかというのが1つ。

それから、先ほど個別にはご説明がなかったような気がするのですが、乳がんがフェーズⅢを開始と書いてあります。従来の方法と何か画期的に違うところがあるのか、対乳がん対策として。それがあれば教えていただきたい。それが2つ目。

3つ目は、これからといいますか、抗体医薬ですとか核酸医薬、そういうところにも使える。当然いろいろな可能性が先生のこの技術は将来いろいろな方向性があると思えますが、先ほど冒頭申し上げたようにより加速して、結果がより完成度の高いものに持っていく、このプロジェクト内で。ということ考えたとき、1年半の精力をここに注力するところまで行けそうだという何かサブテーマがあったら教えていただきたい。

【説明者】

一部については臨床のほうの松村先生からお答えいただくとありますが、まずこれでどこまでいくのかということですが、1年半の間で行ったのは、まずパクリタキセルはフェーズⅢまで行きました。シスプラチンがフェーズⅡで非常に順調に行っておりまして、来年にはフェーズⅢに入る予定です。ですから、この2つはフェーズⅢです。残りに関してはあとで松村先生からお話しいただけると思えます。

それから、分子標的薬とかそういうお話ですが、これは間口をどんどん広げているのでなくて、実は技術は全部同じです。同じというのは、つまり一番の根幹はこの高分子材料ですね。この技術です。つまり材料技術ですが、それをどういうふうにしていくかという、リガンドをつける場合もあくまでもここで、つまり今臨床治験までいっている、つまり承認が見込まれるものをベースにリガンドをつける。ですから、ここに書いてございますように、下にロードマップがありますが、要はこれぐらいまでにリガンドのない系に関してはかなり進みますから、これを追いかける形で進める。これは企業と相談で、企業としては今治験にいっているのにリガンドのあるものをすぐ投入はできませんので、時間をずらしてということになります。抗体も同じでして、このように同じ、もう既に臨床試験に入っているミセルに抗体をつけるという方式です。

松村先生、よろしく願いいたします。

【説明者】

タキソールのことですが、タキソールは乳がんだけではなくてほかの肺がん、その他のがんの標準的な治療薬であります。すごく切れ味が良くて多くの患者さんに使われていますが、問題が多くあります。1つは、効果があるにもかかわらず非常に強い神経毒を持っているということでもあります。ところがこのミセルに包埋することによって神経への分布を少なくすることによって神経毒が明らかに下がっている臨床データがあります。それがまず1つ。

もう1つは、タキソールは長く続ければ続けるほど延命効果が出てきます。神経毒が出てしまいますとかなり患者さんの負担になってきまして、治療を途中で打ち切らざるを得ません。そういう意味でこのミセル製剤は患者さんにかなりのQOLの高さをもたらすと考えています。

もう1つはちょっと小さなことですが、現行のタキソールはアレルギー作用が非常に強うございます。したがってかなり強い抗アレルギー剤を打って1時間後に点滴を開始し3時間ぐらいかけてゆっくりと点滴いたします。しかしながら、ミセル剤はアレルギーがありませんので30分の点滴で終わります。現在、ほとんどのがん患者さんは外来治療が主でありまして、その辺で現場の医師、患者さんももちろんそうですが多くのメリットをもたらすと考えております。

シスプラチンに関しましては、先ほどの片岡先生のご説明にありましたけれども、非常に強い腎毒性があります。したがって1日3L、3日間の点滴をして、必要でないシスプラチンを早めに尿中に排泄させるといったことを行っています。したがって1週間ぐらいの入

院が必要でございます。一方で、シスプラチンミセルは腎毒性が全くありません。このメカニズムの詳しいことは述べませんけれども、臨床的にも証明されました。ですので、これも1時間の点滴で外来治療が行なえます。ですので、入院治療が外来治療に代わるということと、効果も高い結果が出ておりますので、患者さんに大きなQOLをもたらすと考えています。以上です。

【有識者議員】

どうぞ。

【外部有識者】

申し訳ございません、3点あります。抗がん剤の件のキャリアとして、DDSとしてこれを使う場合に、今リガンドを外につけるようなお話もありましたけれども、すべてのがんに必要なかどうかわかりませんが、何種類ぐらい個別に設計して個別のことをやらなければいけないかということが1つ。それから、そういうディスプレイをいろいろ変えた場合の抗原性に心配がないかというのが1つ。最後に申し訳ないですけれども、そういうふうやっていった場合にかなり高くつくのではないかという心配がありますけれども、その辺についてのお考えを聞きたい。

【説明者】

まずリガンドが必要かということに関しては、相澤先生のご質問にお答えしましたけれども、いつも必要ではありません。リガンドが本当に必要なときにはもちろんつけます。

ミセルのいい点は、結果的にこれはプラットフォームのポリマーは全部同じです。ですからリガンドであればミセル表面の官能基を利用して、これは混ぜるだけでみんなくっついてしまいます。ですから、水の中で混ぜるだけで全部反応します。

これは最近論文発表しましたけれども、凍結融解法というのを使います。いったん凍結します。凍結すると濃縮されますので、瞬時に反応が終わります。それでもう1回溶かす。ポリマーの場合には変成しませんので凍結融解でほとんど100%リガンドは入ります。ですからプロセス上は全く問題ありません。

抗原性に関しては、リガンドの抗原性は別としてポリマー自身の抗原性は既にかかなり調べています。これも全部ポリエチレングリコールとポリアミノ酸のブロックポリマーですが、少な

くとも臨床治験までいっているものを含めて抗原性はありません。ですから、その心配はないと思います。

それから、高くつくかについては、ポリマーはもちろんポリエチレン、ポリプロピレンのような工業材料に比べればものすごく高いですが、薬の単価に比べればものすごく高いということはありません。ですから、ポリマーの合成が高くて薬ができないということはないと思います。

【外部有識者】

私も3点聞こうと思ったんです。1点はコストのことでした。それは今お話を伺いました。

こういう薬剤はあまりヒトに投与されたことはないのですが、既に臨床が走っているということですが、動物とヒトで、種差でこのDDSというか、薬剤であればゆえに予想しなかったようないわゆる差異というか、そういう問題点があるかという点です。これは毒性ということだけではなくて動態のことも含めて、もしわかれば教えてください。このFIRSTプログラムでは、本テーマについては薬剤として完成という出口指向ですが、さらに今度への波及効果も重要ですので、がん以外についての周辺ノウハウも役立つと思います。その点がわかりましたら、1点。

もう1点は、核酸医薬を中心として十分に知的財産化されていると見ていますが、その辺の核酸のほうに向かっていったときの知的財産のところはほぼ安心して進んでよろしいのかどうか。

【説明者】

まず知的財産に関しましては、これは大丈夫です。すべてのミセルの、1つは例えば静電相互作用でミセルをつくるということ自体がもう我々の基本特許になって、世界各国で成立しています。ですから、ほとんどの特許はすべてカバーされています。150件以上、既に国内外で成立しています。

それからヒトとの関係は、これも後で松村先生にお答えいただいたほうが良いと思いますが、実際AUCとかそういうのはヒトにおいてもきちんと延長しているということが出ています。

【外部有識者】

ほぼほかの薬剤と同じような感じで、動物からヒトへというのを考えてよろしいですか。

【説明者】

ヒトにおきましてもミセル化することによって新たな種類の毒性があらわれたという症例はございません。

【外部有識者】

薬物動態は。

【説明者】

薬物動態は明らかに血中AUCが高まっています。ですが、そのことによって前の抗がん剤と比べて新たに違う種類の毒性が出たということはございません。

【有識者議員】

そのほかいかがでしょうか。

【外部有識者】

サイエンスとしての展開はすばらしくて、どの論文を見せていただいても、FIRST にふさわしいトップランナーであることが認識できます。私もナノ技術をやっているものですから、いつも、水があいているなというのを実感します。サイエンスとしては次々に新しいテーマをサブグループと協力して進んでおられるので、重厚感があります。

一方で、今、他の委員の方が言われたような将来の実用化（ナノ医療への展開）と言う立場に立つと、間口が広がりすぎてないかという懸念が生じます。私自身は実用化に焦点を絞ってナノ医療の研究開発をしていますので、その点に関してお尋ねしたい。

臨床治験を進めるまでに至ったことは出口を見据えた実用化研究として素晴らしいことです。フェーズⅡを複数実施した、フェーズⅢに以降予定という実績も群を抜いています。FIRSTプログラムとしては、国が研究費としてこれだけ投資しました、その結果、日本発の医薬品が出来ました、それによって研究成果が国民に還元されました、と言う観点も重要と思います。その立場に立つと、選択と集中が大事と思います。

確かにがんは日本の死因の一位ですが、ガンが生じる臓器と分類によって重症度が大きく異なります。そうすると、治療法が見つければインパクトがより大きいガンを選択し集中して実用

化に向かうことが出来れば、さらに良いと思います。これはサイエンスとは違う面での評価になるとと思いますが、レギュラトリーサイエンスにも取り込んでおられるから実用化の仕組みとしてはとてもよろしいですが、実用化に向けたあと1年半の戦略を教えてください。

【説明者】

それは大変大事なことです。機能としては確かに広がっているように見えますが、最初に申し上げたかったことは、この材料はすべて同じです。全く同じというよりはこのように1つの、これは重合反応とありますが、それでできたポリエチレングリコールとポリアミノ酸のブロックポリマー、これは全部GMP製造ができています。ここからすべて出発していますので、要するに目的ごとに違うものをつくるということではなくて、すべて同じプロセスでやるということがまず第1です。

それから、リガンドをつけていない系については、実際、日本化薬、ナノキャリア、興和という3つの会社で企業治験が行われていて、フェーズⅢ、フェーズⅡまでいっています。リガンドをつける系はすべてこれらのミセルをプラットフォームにしています。ですから新たに別のものをつくるのではなくて、これを要するにバージョンアップするという形です。ですから、コストの面とかあるいはプロジェクトの面でどんどん広がっていってしまうということではなくて、むしろもう先に進んでいる、要するに臨床治験までいっているプラットフォームのミセルをそのまま使って、そこにリガンドを必要があればつける。これも方法論はもうできていますので、あとは企業治験、つまりリガンドのついていない系の企業治験の進行度合いに応じて企業のほうで判断をして、これを実際の治験に投入するという、そういう形になると思います。ですから、技術的にはもうかなり進んでいますけれども、実際の治験に入るのはおそらくはリガンドのないものがまず承認されて、それと前後して次にという、そういう形になると思います。

【外部有識者】

実用化の方法ですが、この書類を見るとほとんど先生のチームは研究に集中して、実用化は企業に任せているようにもみえます。例えば文科省の臨床橋渡し拠点などを利用して治験のデータも先生たちが権利化しながら将来の臨床データの権利を確実に研究チームの側において実用化していくという方法もあると思うのですが。極端な話、企業に任せると権利を殆どもっていかれる、企業が権利を保有したまま治験を止めれば、実用化は直ちに頓挫しますよね。

【説明者】

いや、そんなことはなくて。

【外部有識者】

そのように見えるのですけれども、例えば文科省のトランスレーショナルリサーチセンターみたいなものを利用して治験のデータも先生たちが権利化しながら将来の臨床データを確実に研究チームの側において実用化していくという方法もあるとは思いますが。極端な話、企業に任せると企業がやめたと言え、そこで終わりますよね。

【説明者】

先生のご質問の実用化のところ、まずシスプラチンに関して、先ほど言いましたようにこれは確実に臨床治験において外来治療が問題無くできておりますので、入院治療から外来治療にシフトできるという一言に尽きます。これで医療経済的にもかなりプラスになると私は考えております。タキソールも同じです。

エピルビシンミセルがもうすぐフェーズ I に入りますが、これは先ほど示しましたように明らかに心毒性が克服されています。つまり長く使えば使うほど差が出てくる、現在のエピルビシンと比べて。そうしますと、当然長く使うがん種は何かというと乳がん、リンパ腫、卵巣がんになります。ですので、こういった我々のトランスレーショナル研究をもって将来どういうがん種に向かうかということがこの F I R S T 研究から見えてきます。こういったことを積極的に提言しております。

【説明者】

ですから、もちろん文科省のトランスレーショナルの研究センターに我々も所属していただき、今お話したようなリガンドの設計法であるとか、そういうものを全部我々が企業に先立ってやって、それを企業にトランスレーションする、そういう形です。

もう1つは、例えば新しい、特に低侵襲治療ですね。そういうもの場合はより新しい治療になりますから、これに関しては今先生がおっしゃったような医師主導治験を含めた治験をまずやることを念頭においています。これについては村垣先生のほうでお話いただけたと思います。

【説明者】

我々のPDTの脳腫瘍に対する医師主導治験の経験があります。現在治験が終わって、企業と一緒に承認申請まで来たノウハウがありますので、このような形でPDT、SDTといったコンバインドの薬と医療機器を組み合わせた新しい治療法に関してはこういった形での医師主導治験を進めていきます。昨日もPMDAに科学委員会というのが発足しましたので、この科学委員会の中でも（薬剤と医療機器を組み合わせた）複合治療は今後日本の強みが生かせる治療法だと思っていますので、議論を進めていきたいと思っています。

【外部有識者】

ミセル技術を中心として展開されていて非常に感銘を受けたのですが、テクニカルなことを2点ほど聞かせてください。1つはリガンドを使われてターゲティングをする。そのときにブラッド・ブレイン・バリアーのコンテキストでそれが出てきたように思えるのですが、今回それをつけることで本当にブラッド・ブレイン・バリアーをいろいろな薬剤でも超えていけるような、そういう一般的な技術になっているのか。それとも腫瘍の血管内皮細胞に集積させるためにやられているのか、そこがちょっとわかりにくかったので、まずそこを教えていただけませんか。

【説明者】

説明が悪くてすみません。これはあくまでも腫瘍です。ですからこのリガンドが結合するタンパクは正常な内皮には出ませんので、むしろだからいいわけです。でないと正常な脳まで入ってしまう。

【外部有識者】

そうすると中枢神経系に対する薬剤を開発していこうとするときにブラッド・ブレイン・バリアーを超えないといけないときには、まだ開発を必要だと考えればよろしいですか。

【説明者】

必要です。実はそれもデータがあります。このFIRSTとは別です。それはがんではないので。がん以外の疾患に関して、中枢系疾患に対して正常なブラッド・ブレイン・バリアーを

透過するリガンドの開発は今かなり我々自身がやっています。それもある程度めどがついていきます。

【外部有識者】

あともう1点だけ質問させてください。今回PSAの2倍の差をディテクトされていらっしゃるのかと思ったのですが、今回このRNA診断デバイスを本当に目標として掲げた場合には、例えば特異性や感度みたいなものを上げていこうとすると、多分1個だけではなかなか厳しいと思ったのですけれども、複数の診断に適するようなRNAをとって、実際にそこまで仕上げていくような展望をお持ちなのでしょうか。それも基礎技術として考えていらっしゃるのですか。

【説明者】

それは当然考えていまして、これも後ほど一木先生あるいは落谷先生からお話しいただいたほうがいいかもしれませんが、あくまでも前立腺がんというのは我々のデバイスが機能するかどうかのモデルですね。その次は当然、現在落谷先生のほうでやられていますが、このマイクロRNAのいいところは複数のマイクロRNAがマーカーになりますから、こういう多項目を一気に診断することによって、そのプロファイルを取得してしまう。そのプロファイルをとることによってさらに精度を上げることができるのではないかと考えています。

【説明者】

資料のほうは少数の典型的なマイクロRNAをお示ししていますが、実際にはどういう配列のものを読むかというところはまだコホートを詰めている段階で、100症例をこす臨床検体での解析が順調に進んでいる、という状況であります。デバイスの開発のほうとしましては、複数のマイクロRNAを読み取れるようなプラットフォームを実際に開発していきまして、マイクロRNAの場合には読み出すべき配列の数が実はそんなに多くない。数百種程度ですので、我々のデバイス技術で十分達成できるということです。

【有識者議員】

時間がまいっておりますが、そのほかございませんでしょうか。

【外部有識者】

少し戦略的なことをお伺いしたいのですが、難治がんということで転移あるいは薬剤の送達、あるいは薬物の排泄機構、そのあたりに関してはこの仕組みは非常にうまく動くと思いますが、ちょっとお話しされたいいわゆるがん幹細胞をはじめとして、がんそのものに薬剤が効かないという事態、それは薬剤の動態以外の部分でそういうことがあり得るのではないかと。そういうことに対する戦略というのは何かお考えですか。

【説明者】

がん幹細胞のことですね。そうですね。それは実は今後の課題として考えておきまして、まず第1段階はがん幹細胞といってもやはり多くの場合がんの深いところ、低酸素領域にいますから、これに組織レベルで到達をさせる。これに関してはサイズ制御でいけるだろうと思っています。

それから薬剤耐性メカニズムに関しては、実は今日お話ししたのは細胞内のグルタチオン濃度の増加です。でも、それ以外の薬剤排出ポンプの発現とか、細胞周期が停止するというのがありますが、これについてはやはりさらなる機能をつくり込むことが必要だろうと思っています。

もう1つはリガンドの活用です。がん幹細胞はあるタンパク質を特異的に高発現しているとか、あるいはこちらのリガンドをなぜ使っているかという、これは別のマーカーが高発現していますので、それに対して結合します。あるいはこちらのものについても別のタンパク質ががん幹細胞でやはり高発現していますので、こういったリガンドを使うことによってより取り込みを上げて効果を高めようという、そういう戦略を考えております。これは1年半で実用化するという話ではありませんが、その先にはこういうこともできるのではないかと考えています。

【有識者議員】

時間がまいりましたので終了させていただきます。本流の研究の進展状況、それからこのプロジェクト期間及びその後を展望したときの行き着くべきところは相当明確になって進められている。今日は時間的にもう1つの流れのところまで議論がいきませんでした。いろいろな状況からそちらの行き着くべきところが必ずしも明確になってはいないのではないかと。これは残りの期間、目標をどういうふう重点化して進めるかということも関わりますので、是非は

ご検討いただきたいと思います。どうもありがとうございました。

【事務局】

どうもありがとうございました。これでヒアリングを終了させていただきます。