

最先端研究開発支援プログラム（FIRST）平成22年度フォローアップに係るヒアリング
（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23年9月27日（火）11：43～12：12

2. 場所 中央合同庁舎4号館1階 共用123会議室

3. 出席者

相澤 益男 総合科学技術会議議員

本庶 佑 総合科学技術会議議員

奥村 直樹 総合科学技術会議議員

青木 玲子 総合科学技術会議議員

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研究科／医学研究科教授（中心研究者）

臼井 勲 科学技術振興機構イノベーション推進本部（研究支援統括者）

一木 隆範 東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻准教授

5. 議事

【川本参事官】

それでは、これより研究課題「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」の平成22年度フォローアップにかかるヒアリングを始めたいと思います。

本日の総合科学技術会議の出席者はお手元の座席表のとおりであります。

このヒアリングは、非公開で行います。関係者がフォローアップを通じて知り得た情報はフォローアップの目的のみに使用させていただきます。ただし、後日、今後の研究発表、あるいは知的財産権等に支障がないことを確認させていただいた上で、議事については概要を公表させていただきます。

時間の配分につきましては、あらかじめご連絡していますが、研究課題からのご説明を10分、質疑応答を20分、合計30分ということで時間厳守でお願いしたいと思います。説明に当たりましては終了3分前に予鈴、終了時間に本鈴を鳴らさせていただきます。時間が来ましたら、質疑を優先するというので、説明が途中であってもそこでいったん中断をお願いしたいと思います。質疑応答に当たりましては、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申し上げます。

【説明者】

それでは、これから説明させていただきます。

私は、このプロジェクトの研究支援機関の科学技術振興機構の支援統括の臼井でございます。本日は、このプロジェクトの中心研究者の東京大学の片岡教授、それからサブテーマリーダーの一木准教授、メンバー数名が参っております。

説明につきましては、初めに片岡教授から研究の狙い、進捗状況、成果、ここあたりについて一通りご説明いただいた後、研究支援体制、推進体制、これを私のほうからご説明させていただくという手順でやらさせていただきますので、よろしくお願いいたします。

【説明者】

東京大学の片岡でございます。

それでは、研究内容についてご説明申し上げます。

このプロジェクトは、ナノバイオテクノロジーを基盤としまして、がんの革新的な超早期・精密診断とピンポイント治療を実現することでございます。

そのためにまずは迅速・簡便なナノデバイスによる超早期がん診断、さらにはピンポイントDDSによるがんのイメージングと標的治療、そしてナノバイオテクノロジーを利用した低侵襲外科治療から、さらには組織誘導デバイスによる欠損部の再建術まで、いわば受診から迅速な社会復帰までをシームレスに効率よく実現するというのを目的にしています。このために、医、薬、工、さらに企業、そして社会還元の専門家まで含めた効率的な研究体制をつくって研究を進めてきております。

それでは、まずはサブテーマ I からご説明申し上げます。

サブテーマ I のナノ診断システムの創成におきましては、特にマイクロRNAに焦点を置きまして、この診断のための要素技術の開発を行いました。まず、1つは標的となるマイクロR

NAを同定し、高純度な抽出法の開発を確立しました。

さらに、マイクロRNAは、エクソソームに入っておりますので、このエクソソームをさらに分離する方法論を開発しまして、加速のプログラムで購入したCCDカメラが活躍しております。

さらに、検出につきましては3つの方法、金ナノ粒子の非架橋凝集法、高感度イメージングによるハイブリダイズ検出、そしてアレイ電極を用いたシーケンス解析の要素技術を開発いたしました。これをベースに今後は、この検出計を組み込んだ簡易デバイスを開発するとともに、さらに新しいがん診断マーカーとしてのマイクロRNA、標的となりますマイクロRNAの探索を続けてまいります。

サブテーマⅡのナノ薬剤送達システムにつきましては、まずは診断治療一体型のナノデバイスを開発しまして、がんの高感度な検出の確保に成功し、Cancer Research誌に発表しております。ここでは、8チャンネルのフェーズドアレイコイルを搭載した高精度MRIが活躍いたしました。

そして、難治がん治療のための抗がん剤のミセルにつきましては、アントラサイクリン系抗がん剤のミセルが非常に高い効果が確認されまして、これは近いうちに第1相臨床試験を開始することが決定いたしました。

また、薬剤耐性の克服に関しましては、オキサリプラチンの活性体内包ミセルで非常に高い効果が得られまして、トロイの木馬のコンセプトが実証でき、これはScience Transl. Med. 誌に発表いたしました。

そして、また難治がんである膵臓がんにおきましても、ミセルサイズを小さくすることによって、がんの深部まで浸透できるということが明らかとなり、これは現在、Nature Nanotechnol. 誌にin pressでございます。

こういうことを踏まえて、今後はさらにイメージングによる精密診断をより高度化していくとともに、抗がん剤ミセルについては、既に臨床試験に入っている製剤について適用拡大のための非臨床試験を行うとともに、転移がんをはじめとする難治がんに対する有効性を検証してまいります。

同じくサブテーマ2の薬剤送達システムにおいて、特異性を上げるためにリガンドを搭載したミセルを開発しました。そして、非常に難治の脳腫瘍に対して高い効果が得られました。また一方、抗組織因子抗体に着目しまして、これの大量生産法を開発しております。

また、siRNA搭載ミセルについても、全身投与で高い効果が得られまして、これは現在企業

への技術移転を行っております。

また、ミセルと一緒に開発しております中空型ナノデバイスにつきましても、いろいろなものを封入できること、さらに血中滞留性が高いことをイメージングシステムで確認し、企業に技術移転を行っております。

こういうことを踏まえて、今後はリガンド搭載ミセルを使った難治がんの治療を進めるとともに、siRNA搭載ミセルの性能をさらに上げることと、中空ナノデバイスの機能を動物実験で確かめてまいります。

また、ナノ低侵襲治療システムにつきましては、光増感剤を内包したミセルの構築に成功しました。そして、そのための動物モデルとして膀胱がんが既にありますが、自然発症食道がんのモデルの作成に成功しまして、ミセルの集積を確認しております。

さらに光に応答して、光を当てたところだけ薬が出るというミセルをつくりました。これは動物実験で効果を確認いたしました。

そして、光に続く超音波のエネルギーを使うシステムのために、超音波の回路システムをつくりまして、集束超音波を広い部分に操作できる技術を確立したとともに、三次元の立体表示を可能にいたしました。

これをベースに今後はまずは光増感治療のメカニズムを動物実験モデルで確認するとともに、膀胱がん、食道がん等のモデルに関して効果を検証します。そして、さらには音響化学療法への展開を図っていくという予定になっております。

ナノ再建システムにつきましては、まずはDDSの基材を入れても、材料的に問題ないということを動的粘弾性装置で確認するとともに、in vivoとex vivoでシグナル因子として低分子化合物を確認しまして、ヘッジホッグシグナルがさらに重要であるとわかりましたので、この2つを組み合わせより効率的な再生医療のほうに展開していきます。また、動物モデルについてもきちんと立ち上げました。

今後の展開としては、より効率的なシグナル分子を同定して、このDDSを用いて生体材料の中に封じ込める。そして、デバイス化を行って、硬組織モデル及び軟組織モデルで有効性を確認してまいります。

研究成果の社会還元につきましては、まずサブテーマIに関しては、企業がマイクロRNAの分析装置の共同研究に参画をしております。

サブテーマIIでは、4種類の抗がん剤ミセルが既に企業主導による臨床治験に入っておりますが、さらにパクリタキセルミセルは第3相準備中、シスプラチンは後期臨床第2相試験へと

進んでおります。さらに、より特異性を高めるために、リガンドを装着したミセルを開発しました。

そして、サブテーマⅢでは、国際標準規格を提案中でございます。

サブテーマⅣに関しても、第一世代型硬組織再建用デバイスが多施設臨床治験を終了して、高度医療ならびに製造承認を申請しております。

研究計画に対する自己評価ですが、概ね順調に推移しておりまして、1カ所、高磁場MRIの導入がメーカーの都合で遅れましたが、これは代替機でもって補完いたしました。

研究成果の発信につきましても、Science Transl. Med. 誌の表紙を飾る等、順調に論文発表を行っておりまして、引用数も伸びております。

成果の発信・効果に関してはホームページ、パンフレット、ニューズレターで情報配信しております。さらにほかのプロジェクトと共同で国際シンポジウムを開催しましたところ、延べ900名の参加があり、企業が62%と、産業界からも高い注目が確認されました。

続きまして、研究推進支援体制について説明いたします。

【説明者】

それでは、私のほうからご説明いたします。

ただいまお話がございましたように、このプロジェクトでは4つのサブテーマがございまして、それぞれ4つについて複数の機関で研究しております。共同事業機関として位置付けられている9機関の他に、参加機関が平成22年度は3機関あり、今年度からはさらに2機関追加されて計5機関となりました。

私たち支援機関としましては、ナノバイオフィースト支援事務局にJSTから2人のメンバーを派遣しております。そのメンバーがこのプロジェクト全体がうまくいくようにということで、片岡先生のもとで例えばいろいろなプロジェクト全体会議、サブテーマリーダー会議、サブテーマ会議、等の事務局を担当するなどといった支援の仕事をやっています。

もう1つ、このプロジェクトでは、アドバイザリーボードを設けまして、日本対がん協会会長で元国立がんセンター総長でもある垣添忠生先生を初め3人の方にアドバイザーとして、いろいろな会議にご参加していただいたり、助言をいただいたり、評価をいただいたりしております。

先ほどもお話の中にごございましたが、知的財産権を確保することが大変重要でございます。既にもう12件の知的財産権、特許が出願されておりますが、これにつきましてはスタートする

に当たりまして、共同研究等実施規約を先生とご相談した上で作りまして、この規約にご賛同いただいている機関に参加いただくという形でやっております。特許につきましては基本的にはバイドール法の適用という形で、研究所の所属機関が持つことになっています。

ライセンスにつきましては、特に供与・譲渡につきましては、事前に他の供与者の承認を必要とするという形で、その譲渡先としては参加機関が優先される形で進めております。

時間でございますので、説明はこれで終了させていただきます。

【川本参事官】

どうもありがとうございました。

それでは、これから質疑応答のほうに移りたいと思います。

ここからの進行につきましては、相澤先生、よろしく願いいたします。

【相澤議員】

それぞれのサブテーマについての進捗状況を伺わせていただきました。それぞれが非常に活発に展開されていることは理解できるのですが、サブテーマ間の全体の方向性ということがまずちょっと見えにくいということが1点。もう1つは、サブテーマⅡが、これが片岡先生の今までの最も長い期間やっておられるところでもあるがために、それゆえにいろいろなものが並列的に進んできている。今の進捗状況を考えますと、このサブテーマⅡのそれぞれのシステム、これはどういう立場で統一的にデザインされているかという整理ができる段階ではないかというふうに思うのです。

いろいろなミセル型から始まって、ナノデバイスとっているものがいろいろと出てきているわけです。これはその中に内包される薬剤のところにターゲットを合わせて、この薬剤にはこのデバイスがいいのだとか、そういう発想なのか。あるいはまた違うお考えなのか。ちょっとこれはただ並列的になっているのではないかと、この2点をまずお尋ねします。

【説明者】

それではまず、後半のほうからお答えいたします。

これは相澤先生が言われたとおり、それぞれの内包する薬物に対応する形で決めています。基本的にはミセルが非常に重要です。ミセルの中に制がん剤、siRNAを内包していますが、この場合は内核の化学構造を変えることによって、siRNAをうまく入れ込むか、制がん剤を入れ

込むかを設定しております。

一方、こちらの中空型というのは、酵素のようなものを非常に効率よく内包することができるということがわかりました。

それから、サブテーマ間の連携に関しては、これは全体会議でお互いのことをよく知るといふ目的があるんですが、例えばサブテーマⅠに関しては、診断が中心です。このテーマにおいてがんセンターの落谷先生が中心に標的マイクロRNAを探索していますが、これはここから出てきたものでいいものがあれば、ドラッグデリバリーシステムの中に搭載して治療に展開するというのを考えています。

それから、Ⅲに関しては、これはナノ低侵襲治療ですので、外部のエネルギーとしては今、光と超音波を考えていますが、光・超音波で治療するのではなくて、そこにミセルなり、中空デバイスをかませることによって、より弱いエネルギーとかあるいはより深いところまで治療を行うようにするというのが、ⅡとⅢの連携になります。

それから、Ⅳに関しては、これはマトリックスをつくっているわけですが、このマトリックスの中に要するに例えばここにも書いてございますように、ミセルの中に、あるいは中空粒子の中に、低分子であればミセルですけれども、あるいはこのDNAになってくると、中空デバイスを使うかもしれませんが、そういうものを入れ込んであげて、そしてそれが適所においてリリースして効くようなシステムに仕上げるということで、関連性をもって進めております。

そういう点で、ちょっと縦割りで説明しましたけれども、一応サブテーマ間の連携もそういう形でとっているということでございます。

【相澤議員】

私がおその点をお質問したのは、ここまで研究が進展してきているので、過去を振り返りつつ、今、全体を戦略的に展開するとしたら、今展開されているのと同じような戦略になるのかどうかということがお伺いしたかったポイントなのです。

特に、サブテーマⅡのところ、これは私の理解では、先ほどご説明があったように、それぞれについて確かにやっておられてきてはいるわけですが、今の時点で、全体の戦略を考えた場合に、今と同じ形になるのかどうかということがお伺いしたいのです。

【説明者】

それに関しては、これはここにははっきり出てないのですが、開発のステージがかなり違っ

ておりまして、例えば制がん剤を内包しているミセルに関しては、これは非常に一番出口に近いところでございます。実際にもう既に4種類のミセル体が今はもう臨床開発に入っていて、ここでやっていることはそのバックアップとして適用拡大のための試験を加速してやっているというのが一番のポイントになります。

一部、新しい制がん剤を内包してパイプラインを広げるということももちろんやっております。それに対して、siRNAの場合は、これは世界で開発競争が進んでいますが、いまだに明確なドラッグデリバリーシステムというのがまだできていません。siRNAはやはりがんだけではなくて、いろいろな疾患に核酸医薬の中心として期待されていますので、これは少し基礎的なステージになっています。

【相澤議員】

そうすると、今の時点でも、今つけられている方向性をやはりやるという、そういうお考えなのでしょうか。

【説明者】

そうですね。ですから、制がん剤に関しては、より出口に近い形で、要するに臨床治験に入っているものもございますので、我々としては例えば転移がん本当に効くのかどうか。あるいは自然発症膵がん効くのかという、むしろモデルをきちんとつくって、ドラッグデリバリーシステムがどこまでできるのかというメカニズムを検証することをかなり中心にしています。

それから、核酸医薬に関しては、もう少し前の段階ですから、基礎的な動物実験を行って、まずいいものを絞り込む、それでこの期間中に、製薬企業に技術移転をして、前臨床に入れるくらいのところまで持っていくというのが目標になっています。

【奥村議員】

最後の目標と言いますか、全体のですね、何でもいいんですが、特定のがん、これが主語になってこれがどう治るのかという点をお聞きしたいと思います。私の理解はでは、今までのご説明は、こういう技術を開発してきました、こういうがんこういう効果があります、あるいはこういう治験が発見できましたと、そういう話がほとんどだと思います。そうではなくて、どのがんでもいいのですけれども、やはりこのがんはこういう手段を使い、先生の開発されたような手段と、ほかの医学的な治験とかあって、したがって従来はこれだけ治癒率であったの

がこれだけ上るということを示していただきたいと思います。早くそういうフェーズ、あるいはそういう展開の仕方を国民に見せていただきたいのです。そういう時期がいつごろになるのでしょうか。

【説明者】

まず、私から答えて、その後実際に臨床試験をやられている松村先生からお答えしたいと思いますが、実はもうそういう段階になっています。既に臨床治験に行っているものに関しては、がん種を決めてやっております。例えば、乳がんや大腸がんの患者さんに対して、使っています。もう少し基礎的な観点から言いますと、がんの中でも難治がんと言われているもの。それはなぜかと言うと、血管系の構築が悪いため、ものの浸透性が低い。その一番典型例が膵臓がんです。それからスキルス胃がんです。ですから、ここでわざわざ膵臓がんと言っている意味は、要するに今、大腸がんとか乳がんに関してはもう臨床試験に入っていますし、一部膵がんも対象ですが、やはりこういう間質と言いますか、つまり繊維質の多いがんに対してどこまでDDSでできるのかということに難治がんをこの先の対象としていくことを考えています。

もう1つは、脳腫瘍で、これは実は血管の構築ががんのところは非常に緩んでいるんですが、全ての脳腫瘍がそうではないものの、多くの脳腫瘍はそのバリアが非常に硬いです。ですから、これは通常の戦略では行きにくい。ですから、それに対してはリガンドを使ったミセルを投入してアプローチをしています。

実は一口にがんと言っているのではなくて、血管の多いがん、それから間質が多い、要するに難治がん、それから非常に血管のバリアが高いがんということで、それぞれ戦略を決めてやっております。

このあと松村先生から、ご説明いたします。

【説明者】

例えばタキソールミセルという抗がん剤がございまして、これは乳がんをやることを既に決めております。今までの臨床の積み重ねがありまして、乳がんであればこれは恐らく承認申請までいこうという予想です。

あと例えば、具体的に言いますと、シスプラチンという抗がん剤がありますが、これは最も吐き気が強い抗がん剤で、抗がん剤のイメージが悪い最も代表的な薬なんですけれども、ミセル化することによって、その副作用がほとんど抑えられたという臨床データがございまして、こ

れはイギリスとアジアで出しております。それをもって今シスプラチンがメインで使われている、患者さんが相当困っている領域、例えば頭頸部腫瘍、胆のうがん、膵臓がん、そして肺がん等に、これを進めていくというところまで大体決めております。

【本席議員】

基本的にこの仕組みは、デリバリーによる特異性の中に含まれているというか、くっついてある薬剤の特異性と2種類問題があると思います。それで、デリバリーのほうは先生のメジャーなご専門だと思いますが、第1のテーマのマイクロRNA、これは現在まだよくわからないところが非常に多くて、その特異性に関しては、果たしてこれが有効であるのかどうかはまだかなりの議論があるというふうに私は考えております。

血液中に流れてくるものの診断の特異性ということに関しても、一定の評価をする人とそうでないところとあって、非常に難しい面もまだあると思うのですが、先生がこれを特に選ばれているということは、何か明確な戦略があるのでしょうか。

【説明者】

1つは、これの最先端の課題として、もちろんがんマーカーとしては、いろいろなものがあるわけですが、やはり従来のがんマーカー、例えばタンパク質とかをより高感度にしていくというやり方ではなくて、より例えばマイクロRNAの場合は、まだよくわかっていないものもございませけれども、血中、あるいは唾液とか、体液中、なおかつ非常にがんに対する特異性が高いということで、注目をされてきています。ですから、やはりそういうところに焦点を絞って、まだ世界的にも十分に開発がなされていないこの問題にチャレンジしようということで、マイクロRNAに着目をしました。

それでこのプロジェクトを立案するときに、マイクロRNAの専門家である国立がん研究センターの落谷先生、それからこういう流体デバイスの専門家である一木先生に入っていますので、もしよろしければ落谷先生と一木先生からそれに関してご説明いたします。

【本席議員】

流体デバイスのディテクションのところはこれでいいのですが、私はそのバイオロジーのほう、そこをどれだけ本当に特異性があるのか、数百のマイクロRNAで、しかもあれだけ短いのですから、今のところは非常に多様なターゲットがあるということになっておるので、そこ

にどのぐらいの戦略性を十分お考えになっているのか、一言ちょっとお願いします。

【説明者】

先生のご指摘のとおり、やはり問題点はマイクロRNAが本当に従来のバイオマーカーの能力をうまく上回るような特異性、それから高感度、これを達成できるかどうか、これは今まさに我々がそこに一番精力を使っております。高感度に関しては、やはりこういったプロジェクトでナノのテクノロジーを応用することで、よりそれは活性度が高いものができる。これは恐らく確実です。やはり問題点は、特異性、つまりこのマイクロRNAを先生のご指摘のように一体どういう局面で使えるのかということだと思います。

マイクロRNAを単独で使うということももちろん必要だと思います。それを今まさにやっておりますし、私が今、こちらのプロジェクトで提案している肝がん、あるいは前立腺がんに関しては、今、国内の複数の拠点、あるいは海外のつまり欧米人でのフィージビリティのスタディを1,000例ぐらいを目標に現在スタートしておりますので、その結果をぜひ待ちたいと思います。

問題点は、マイクロRNAはやはり単独で使うということのほかに、現在あるバイオマーカーのフォールスポジティブ、フォールスネガティブ、欠点を補うために使えるのではないか。そういう大きな期待も実は抱いておりますので、そういった観点からの開発もこれからはぜひ進めたいと思っています。

【川本参事官】

どうもありがとうございました。

それでは、これでヒアリングを終了させていただきたいと思います。

—了—