

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: 膵癌細胞指向性を高めた超音波造影ナノパーティクルの開発
プロジェクトリーダー	: 片山化学工業株式会社
所属機関	: 片山化学工業株式会社
研究責任者	: 加藤 淳二 (札幌医科大学)

1. 研究開発の目的

難治性癌である膵癌は、有用な診断手法が存在せず早期診断が困難である。現在、体外式超音波検査法、CTや超音波内視鏡が膵の腫瘍性病変の鑑別診断に用いられているが、腫瘍形成性膵炎などの良性疾患との鑑別に苦慮する事も稀ではない。これまで研究者らは、膵癌細胞の高いフコース要求性に着目し、その受容体を介する細胞内への取り込み機構を利用して経静脈投与で特異的に膵癌細胞に取り込まれるフコース結合リポソームを開発し、癌細胞そのものを標的とした新規抗がん療法を開発した(PLoS ONE, 2012)。本研究では、フコース結合リポソームの高い膵癌指向性を利用し、ペルフルブタンを内包化することで膵癌細胞に積極的に取り込ませることで、膵臓癌を可視化できる新しい超音波造影技術の顕在化を行った。

2. 研究開発の概要

①成果

フコース結合リポソームの高い膵癌指向性を利用し、ペルフルブタンをリポソームへ内包化させ膵癌細胞に積極的に取り込ませることで、膵臓癌を可視化できる新しい超音波造影技術を確立することを目標とした。フコース結合リポソームへのペルフルブタンの封入条件に関する検討を行った結果、超音波造影で検出される程度のガス封入手法を確立できた。また、フコース結合リポソームの膵臓癌細胞への取り込みについて検討を行った結果、フコース結合リポソームが特異的かつ効率的にフコース要求性膵臓癌細胞株に取り込まれることが分かった。マウスを用いた副作用試験の結果、通常使用濃度で顕著な副作用は認められなかった。

研究開発目標	達成度
①ガス内包化リポソームの安定性、均一性、感便性の検証	①ガス内包化リポソームの均一性及び簡便な使用方法については、本プロジェクトにより、作製技術を検証、確立でき、製品仕様、パッケージ等の候補を決めるに至ったことから、ほぼ達成できた。技術課題については、十分な超音波造影を行うために、ガス封入量の調節、6ヶ月間の安定性を確保するために、製品形態を更に工夫する必要がある。
②フコース修飾ガス封入リポソームの特異性の評価	②フコース要求性膵臓癌細胞株で、特異性評価を実施した結果、フコース修飾の特異性が確認でき、フコース修飾の有効性を明確にした点において、本評価の目的は達成された。一方、技術

<p>③フコース修飾ガス封入リポソームの副作用評価</p>	<p>課題としては、In vivo での超音波造影能については、十分な診断を実施するためには、シグナルが微弱なため、ガス封入量を増量させる等、シグナルとガス封入量の調節が技術課題として残った。</p> <p>③マウスを用いて、副作用試験(体重変化、倍検所見、組織重量、血液学的検査、病理組織学的検査)を実施した。脂質800mg/kg マウス体重の高脂質投与条件についても、顕著な副作用は認められず、高投与量での副作用に関する知見が明確になったことから、目的は達成できた。</p>
-------------------------------	---

②今後の展開

本事業において、リポソームに封入するペルフルブタンガス量を増加させ、安定性を確保する製品形態の更なる検討が必要であることが明確化された。また、フコース結合によるフコース要求性膵臓癌細胞株への特異的かつ効率的な取り込みが確認され、実用化の可能性が顕在化できた。

今後、市場要求を満たしていく為には、上記課題を克服して、アプリケーションの実証、生産性を満たしていく必要がある。本事業において、アプリケーションとなるいくつかの初期データは、獲得できたが、製薬企業等、潜在顧客が関心を持つアプリケーションデータの取得が必要である。片山化学工業にて、引き続き、課題克服の検討を行った後、札幌医科大学で、フコース要求性癌細胞株への特異的取り込み、および超音波造影評価を実施していく予定であり、今後も産学協力して製品化に向けた検討を進めていきたいと考える。

3. 総合所見

一定の成果はあられており、イノベーション創出の可能性はある。

膵臓がん診断のためのシーズの顕在化は概ね達成されたが、検出感度の向上が本質的な課題であることが明確になった。今後はこの課題解決に向けて、具体的な解決策を立案し研究開発に取り組むことが期待される。