



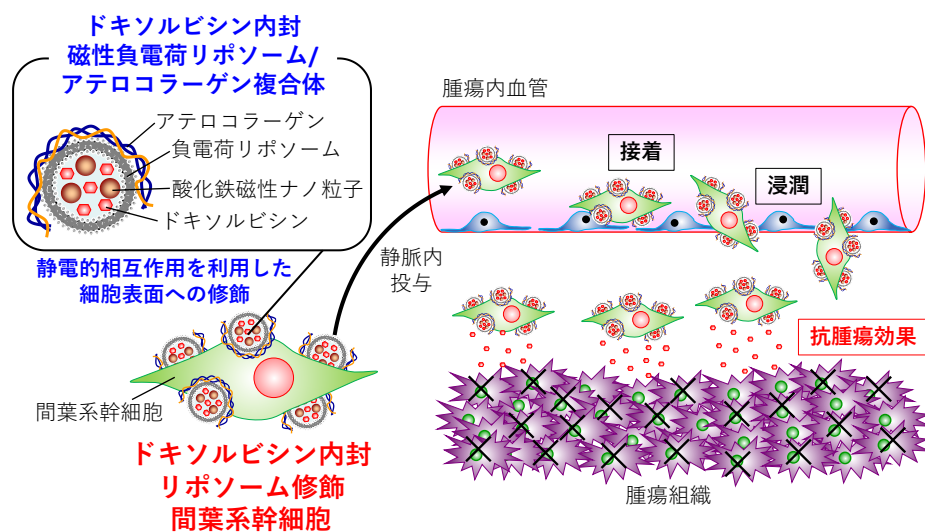
報道関係者 各位

2025 年 8 月 5 日

生きた細胞を利用した腫瘍組織への効率的な抗がん剤送達
～がん化学療法の安全性・有効性の向上を目指して～

神戸薬科大学 薬剤学研究室の河野 裕允 准教授、大河原 賢一 教授らは、がんに自発的に集積する性質を持つ間葉系幹細胞を抗がん剤の運搬体として利用することに成功しました。本成果では、抗がん剤を内封したリポソームを間葉系幹細胞の表面に修飾することで、細胞生存率を低下させることなく高容量の抗がん剤を間葉系幹細胞に搭載できることを明らかにし、また、細胞からの徐放的な抗がん剤放出も実現しました。さらに、抗がん剤内封リポソームを修飾した間葉系幹細胞は、従来の抗がん剤よりも高いがん治療効果を発揮することも明らかにしました。本成果によって、既存の抗がん剤の治療効果の向上と副作用の低減、ならびに新規抗がん剤の開発の加速が期待されます。

本研究成果は、2025 年 7 月 22 日に国際科学雑誌「*Pharmaceutics*」に掲載されました。



<研究に関する問い合わせ>

神戸薬科大学薬剤学研究室

准教授 河野 裕允

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7534

E-mail: y-kono@kobepharm-u.ac.jp

URL: https://www.kobepharm-u.ac.jp/edrs/faculty_member_list/pharmaceutics.html

<報道に関する問い合わせ>

神戸薬科大学入試広報課

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7691

FAX: 078-414-7693

E-mail: kouhou@kobepharm-u.ac.jp

URL: <https://www.kobepharm-u.ac.jp>



【研究の背景】

腫瘍組織の血管は脆弱で透過性が高く、また、腫瘍内のリンパ系は未発達であることが知られています。そのため、100 nm 程度の微粒子は腫瘍組織へ選択的に漏出し、蓄積するとされています。こうした背景から、脂質二重膜の閉鎖小胞であるリポソーム^{*1} が、抗がん剤を腫瘍組織へ送達するための運搬体として研究に汎用されています。しかし近年、メラノーマ^{*2} やすい臓がんなど一部の難治性がんの血管は透過性が低いことが明らかにされ、これらの難治性がんにはリポソームがほとんど蓄積しないことが報告されています。そのため、血管透過性の程度に依存しない新たな抗がん剤送達技術の開発が強く望まれています。

我々はこれまでに、腫瘍組織へ自発的に浸潤する性質を有する間葉系幹細胞(MSC)^{*3} を抗がん剤の運搬体として利用するため、静電的相互作用を利用してリポソームを MSC 表面に修飾する技術を確立しました。また、作製したリポソーム修飾 MSC が腫瘍組織へ効率的に集積することも明らかにしました。本研究では、このリポソーム修飾 MSC の有用性を実証するため、抗がん剤ドキソルビシンを封入したリポソームを MSC に修飾し、その機能解析ならびにマウスメラノーマ固形腫瘍に対する移行性・がん治療効果の評価を行いました。

【研究の方法】

MSC へのリポソームの修飾には、我々が過去に開発した、磁場存在下において細胞表面へ高い結合性を示す磁性負電荷リポソーム/アテロコラーゲン複合体^{*4} を用いました。磁性負電荷リポソーム/アテロコラーゲン複合体にドキソルビシンを封入し、MSC に添加後、30 分間磁場存在下で培養することで、ドキソルビシン内封リポソーム修飾 MSC を作製しました。このドキソルビシン内封リポソーム修飾 MSC について、メラノーマ固形がんモデルマウスを用いて腫瘍組織性とがん治療効果の評価を行いました。

【研究成果の概要】

ドキソルビシンを MSC に搭載するにあたり、MSC へ直接ドキソルビシン水溶液を添加する方法が最も簡便です。しかし、ドキソルビシン水溶液を MSC に添加すると、顕著な細胞生存率の低下が認められました。一方、ドキソルビシン内封リポソームを MSC 表面に修飾した場合には、MSC に対するドキソルビシンの直接的な曝露を回避できるため、細胞生存率を低下させることなくドキソルビシンを MSC に搭載することができました。さらに、MSC に搭載できるドキソルビシン量も、ドキソルビシン水溶液を用いた場合よりも顕著に多いことが確認されました。また、ドキソルビシンを細胞内に直接導入した場合には、薬剤排出トランスポーター^{*5} によりドキソルビシンが速やかに細胞外へ放出されてしまいますが、リポソーム修飾 MSC においては、リポソームによりドキソルビシンの放出が制御されているため、MSC からのドキソルビシンの放出は徐放的であることが示されました。抗がん剤放出の徐放化は、副作用の低減に寄与すると考えています。

また、ドキソルビシン内封リポソーム修飾 MSC のがん指向性を *in vitro* で評価したところ、リポソーム未修飾の MSC と同等の、メラノーマ細胞の馴化培地^{*6} への高い浸潤能を有することが観察されました(図 1A)。これは、ドキソルビシンを搭載しても、MSC のホーミング能^{*7} は低下しないことを示しています。さらに、ドキソルビシン内封リポソーム修飾 MSC をメラノーマ固形がんモデルマウスに静脈内投与すると、リポソームが MSC に安定に結合した状態で腫瘍組織へ集積することが確認されました。この時、リポソームを単独で投与した場合と比較して、ドキソルビシン内封リポソーム修飾 MSC の腫瘍組織蓄積量は、投与 24 時間後で約 40 倍、48 時間後では約 100 倍多いことが明らかとなりました(図 1B)。この優れた腫瘍集積性により、ドキソルビシン内封リポソーム修飾 MSC は、ドキソルビシン内封リポソームよりも有意に



高い抗腫瘍効果を発揮することが示されました（図 1C）。

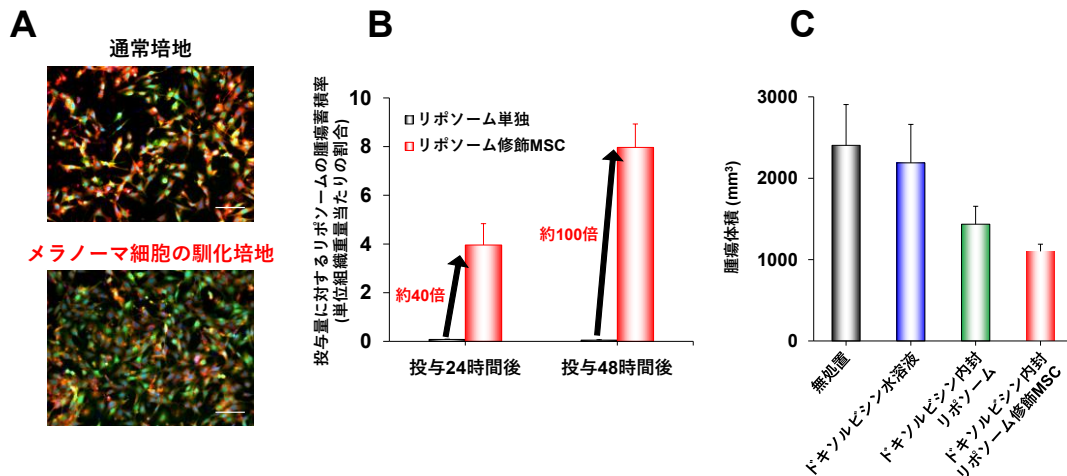


図 1. ドキソルビシン内封リポソーム修飾 MSC のがん指向性とかん治療効果

- A. 細胞のがん指向性を評価する遊走アッセイの蛍光画像。ドキソルビシン内封リポソーム修飾 MSC がメラノーマを模倣した環境へ効率的に浸潤した。(Scale bar: 100 μ m)
- B. メラノーマ固形がんモデルマウスにおける体内動態特性の評価。静脈内投与したドキソルビシン内封リポソーム修飾 MSC は、リポソーム単独投与時と比較して腫瘍組織へ顕著に蓄積した。
- C. メラノーマ固形がんモデルマウスにおけるがん治療効果の評価。ドキソルビシン内封リポソーム修飾 MSC は、ドキソルビシン水溶液およびドキソルビシン内封リポソームよりも有意に高い抗腫瘍効果を発揮した。

【研究成果の意義】

本研究では、リポソーム修飾 MSC を用いることで、MSC の生存率や機能を低下させることなく抗がん剤を MSC に搭載することができることを明らかにし、リポソーム修飾 MSC が難治性がんの克服に向けた有用な抗がん剤キャリアとなり得ることを示しました。リポソームは、水溶性や分子量の異なる様々な低分子化合物を内封できるため、我々が開発したリポソーム修飾 MSC は、種々の抗がん剤への適用が可能です。本成果によって、既存の抗がん剤の治療効果の向上と副作用の低減、ならびに新規抗がん剤の開発の加速が期待されます。さらに、リポソームには抗体や核酸も搭載可能であるため、リポソーム修飾 MSC はがん化学療法のみならず、がん遺伝子治療やがん免疫療法などへの応用も可能であると考えています。

本研究の一部は、持田記念医学薬学振興財団の助成により行われました。

【用語説明】

*¹ **リポソーム**: 細胞膜と同じリン脂質とコレステロールより構成される脂質二重膜を持つ 100~1000 nm 程度の粒子。医薬品や化粧品など幅広い用途に用いられ、医薬品分野では薬物の安定化、可溶化、組織標的化などに利用されている。

*² **メラノーマ**: 皮膚がんの一種で、日本人には 10 万人あたり 1~2 人に発生する希少がん。透過性の低い血管を伴うことが報告されており、抗がん剤が到達しにくいがんとして扱われている。

*³ **間葉系幹細胞**: 骨髄や脂肪組織などに存在する幹細胞で、骨や神経、軟骨などに分化する多分化能を有する。免疫抑制物質、組織修復因子などを分泌するため、再生医療を目的として臨床応用されている。一方、がんや損傷組織へ集積する能力を有することから、薬物送達技術への応用も進められている。



*4 **磁性負電荷リポソーム/アテロコラーゲン複合体**: 負に帯電したリポソームの内部に酸化鉄ナノ粒子を封入し、その周囲を正電荷をもつコラーゲンで修飾した製剤。磁場を加えた部位への選択的な薬物の送達が可能である。

*5 **薬剤排出トランスポーター**: 細胞膜に存在するタンパク質で、エネルギーを利用して細胞内から細胞外へ薬物を排出する。MSC に発現する薬剤排出トランスポーターとしては、P-糖タンパク質が報告されている。

*6 **馴化培地**: ある細胞を一定期間培養した後に回収した培養上清のこと。細胞が分泌する様々な物質が含まれており、本研究では、がんの環境を体外で再現するために用いている。

*7 **ホーミング能**: 幹細胞や免疫細胞が持つ、損傷・炎症組織や病変部位などある特定の部位へ自発的に移動する能力のこと。

【掲載論文】

雑誌名: *Pharmaceutics*

論文名: Liposome-Loaded Mesenchymal Stem Cells Enhance Tumor Accumulation and Anti-Tumor Efficacy of Doxorubicin in Mouse Tumor Models of Melanoma

著者名: Yusuke Kono, Himi Kanbara, Saki Danjo, Aiga Yoshikawa, Yoshihiro Iwayama, Ken-ichi Ogawara

DOI: 10.3390/pharmaceutics17080947