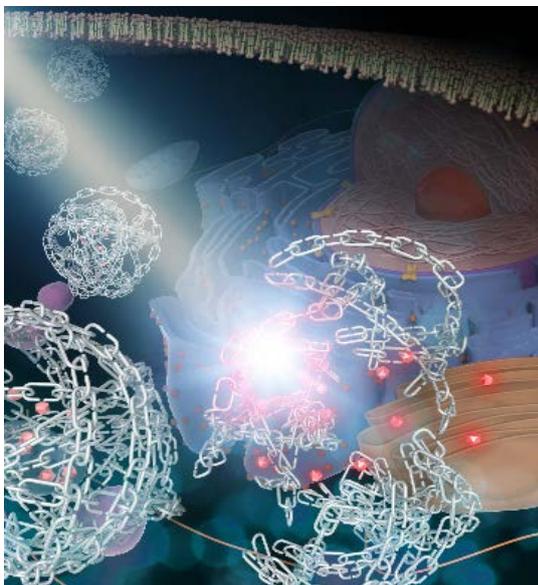


がんを見つけて破壊するナノ粒子を開発 ～試薬を混合するだけでナノ粒子の中空化とハイブリッド化を同時に達成～

名古屋大学未来材料・システム研究所（所長：興戸 正純）の林 幸壺朗（はやし こういちろう）助教、丸橋 卓磨（まるはし たくま）大学院生、余語 利信（よご としのぶ）教授らの研究グループは、がんを見つけて破壊するナノ粒子について、二種類の試薬をアンモニア水に混合するだけで合成できる新たな方法を開発しました。



本研究で開発したナノ粒子は、がんを探し出し、光らせ、がんの場所を教える役割を果たします。また、このナノ粒子は、がん細胞内に侵入し、細胞内の物質に応答して崩壊させ、内包する抗がん剤を放出します。さらに、患部に光を照射すると、ナノ粒子の崩壊が促進され、抗がん剤の放出速度が加速されるとともに、ナノ粒子が一重項酸素と熱を発生し、がん細胞を物理的に破壊します。

本研究成果によって、がんの種類を選ばずに身体への負担が小さい治療法の開発につながることが期待できます。

この研究成果は、平成 28 年 10 月 27 日付 独国科学誌「Advanced Functional Materials」オンライン版に掲載されました。また、本研究は、上記科学誌の inside back cover を飾ることが決定しています。

【ポイント】

- 二種類の試薬をアンモニア水に溶解するだけで、中空構造の有機－無機ハイブリッドナノ粒子を合成する新規手法を確立した。
- 開発したナノ粒子はがん細胞を発見し、光らせる機能を持つ。
- 開発したナノ粒子はがん細胞内に侵入すると徐々に分解し、抗がん剤を放出する。
- 開発したナノ粒子を静脈内投与した後、患部に光を照射すると、物理的・化学的に腫瘍を破壊する。
- 開発したナノ粒子を用いることで、がんの種類を選ばない、身体への負担の小さい治療が可能になることが期待される。

【研究背景と内容】

1. 背景

進行がんの治療法として最も普及している化学療法では、治療効果を発揮する抗がん剤濃度と、副作用が生じる濃度とが近いため、治療効果を高めるために安易に抗がん剤の投与量を増やすことができません。また、化学療法では、がん細胞が抗がん剤に対する耐性を次第に獲得することも問題としてあります。

近年、ナノ粒子を用いてより多くの抗がん剤を腫瘍に選択的に輸送することで、治療効果の向上と副作用の軽減を狙う試みがなされています。これは、ナノ粒子が腫瘍に集積しやすい特徴を持つためです。しかし、単に抗がん剤を腫瘍に輸送するだけでは、薬剤耐性を獲得したがん細胞を殺傷することはできません。

そこで本研究では上記の問題を解決するために、がん細胞に物理的ダメージを与えながら、抗がん剤を作用させることを可能にする多機能なナノ粒子を開発することで、抗がん剤に対する耐性を獲得したがんでも殺傷できる治療法の開発を目指しました。

2. 研究成果

本研究では、がん細胞を物理的・化学的に殺傷する多機能ナノ粒子を、二種類の試薬をアンモニア水に溶解するだけで作製する方法を確立しました。得られたナノ粒子は、中空構造であり、ジスルフィドとシロキサンから形成されるハイブリッド構造をとっており、ナノ粒子内部に抗がん剤や光増感剤を含有することができました(図 1, 2)。このナノ粒子はがん組織を光らせ、がんの位置を案内する機能を持っていました(図 3)。さらに、このナノ粒子はがん細胞内に侵入すると、細胞内のグルタチオン*1と反応して自発的に崩壊し、含有していた抗がん剤を放出しました。光を発しているがん組織に向けてレーザー照射すると、ナノ粒子の崩壊が加速され、抗がん剤の放出速度を速めることができました。また、レーザー照射により、ナノ粒子は発熱し(図 4)、同時に一重項酸素を発生し、物理的にがん組織を殺傷しました。マウスに開発したナノ粒子を静脈内投与し、患部に光を照射するだけで、抗腫瘍効果が得られることを確認しました(図 5)。この治療による短期的な副作用は見られませんでした。

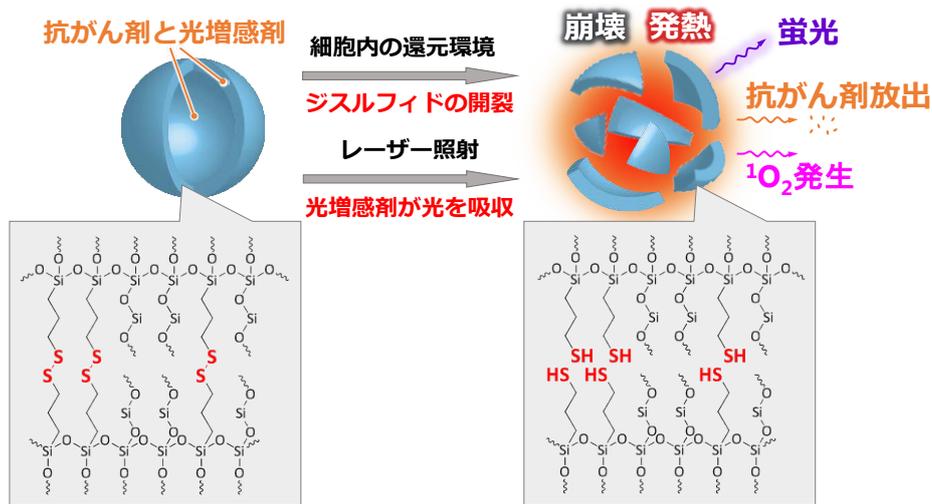


図 1. 開発したナノ粒子の構造と機能。ナノ粒子は主にジスルフィドとシロキサンから構成される。細胞内のグルタチオンによりジスルフィドがチオールに還元され、ナノ粒子は崩壊し、抗がん剤を放出する。レーザー照射によりナノ粒子は蛍光、熱、一重項酸素を同時に発生する。レーザー照射はナノ粒子の崩壊を促進し、抗がん剤の放出を加速する。

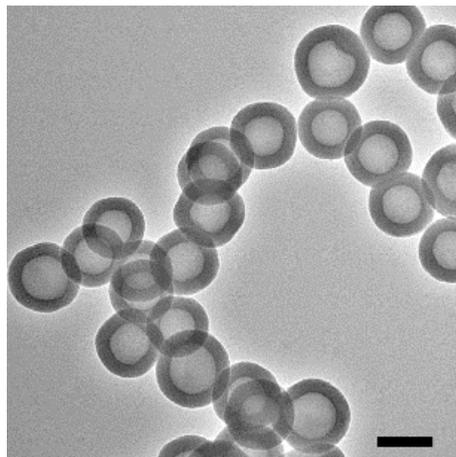


図 2. 開発したナノ粒子の TEM 像。スケールバーは 200 nm。ナノ粒子が中空構造であることが分かる。

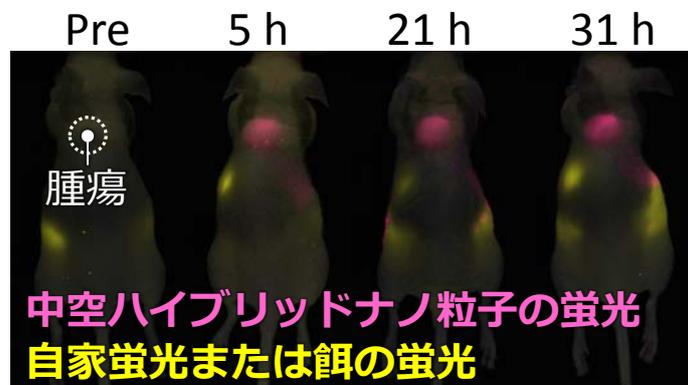


図 3. ナノ粒子を投与したマウスの蛍光イメージ。ピンクがナノ粒子由来の蛍光、黄色はマウスの自家蛍光または餌の蛍光。ナノ粒子が腫瘍を光らせている。

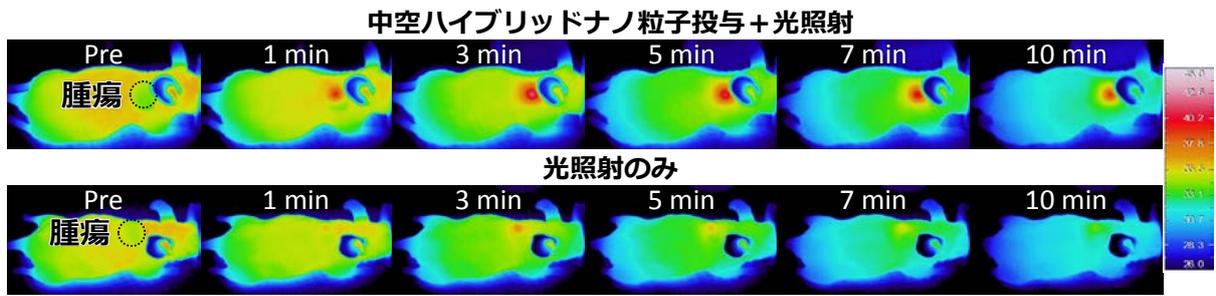


図 4. ナノ粒子を投与してから患部にレーザー照射したマウスの熱画像（上段）。ナノ粒子を投与せずにレーザー照射したマウスの熱画像（下段）。ナノ粒子により腫瘍のみが加熱されている。

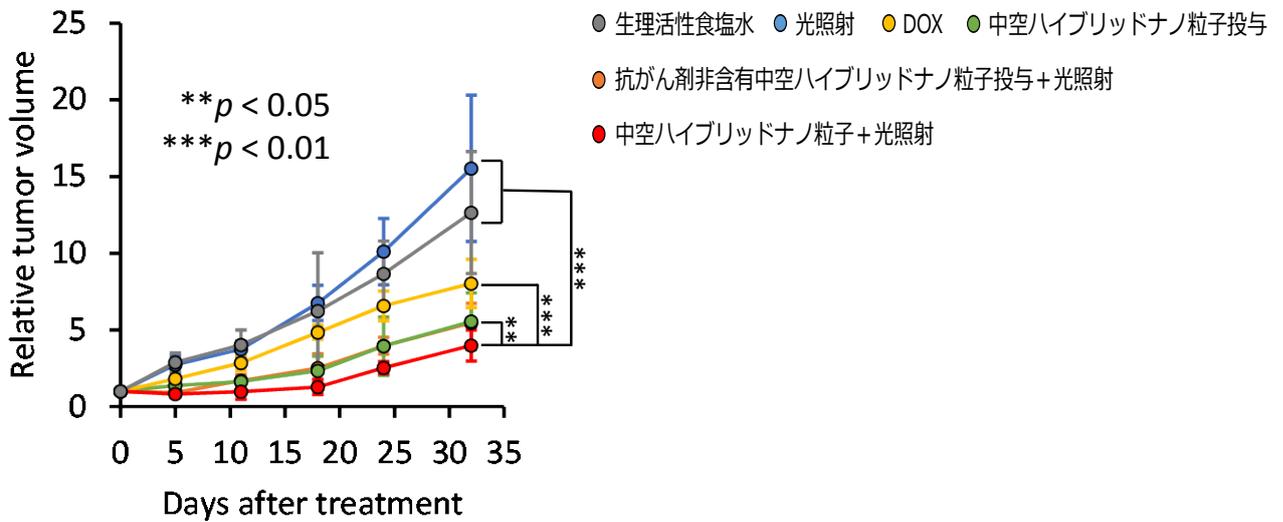


図 5. 治療後の腫瘍体積の変化。ナノ粒子を投与して光を照射すると、著しく腫瘍体積の増加を抑制することができる。

3. 今後の展開

マウスを用いた動物実験において、開発したナノ粒子の抗腫瘍効果を確認できているため、今後はよりヒトに近い動物を用いて治療効果を評価していくことを計画しています。また、開発したナノ粒子の機能はがん以外の難病の治療にも応用することができると考えられ、現在、共同研究により、このナノ粒子を用いた各種疾患の治療に取り組んでいます。

【成果の意義】

本研究では、中空構造の形成とハイブリッド化を同時に起こす新規かつ簡便な手法の開発に成功しました。この手法だからこそ、ナノ粒子に上記の多様な機能を付与することができます。このナノ粒子は、抗がん剤の副作用の軽減、薬剤耐性を獲得したがんの治療、身体に優しい治療の実現に貢献することが期待されます。

【用語説明】

*1 グルタチオン：3つのアミノ酸（グルタミン酸、システイン、グリシン）から成るトリペプチド。グルタチオンの細胞内の濃度は0.5～10 mMであり、細胞外の濃度の100～1000倍高い。

【論文名】

題目：One-Pot Synthesis of Dual Stimulus-Responsive Degradable Hollow Hybrid Nanoparticles for Image-Guided Trimodal Therapy

著者：Koichiro Hayashi, Takuma Maruhashi, Michihiro Nakamura, Wataru Sakamoto, and Toshinobu Yogo

掲載雑誌：Advanced Functional Materials

DOI:10.1002/adfm.201603394

本論文は、上記誌の inside back cover に選ばれました。