

【助成 40-11】

機能性磁性ナノ粒子を用いた磁場誘導型がん温熱療法の開発

研究代表者 名古屋大学 教授 井藤 彰

共同研究者 京都大学 助教 堀江正信

名古屋大学 助教 金子真大

〔研究の概要〕

我々は交流磁場による磁性ナノ粒子の発熱を利用したがん温熱療法の研究を行ってきた。直接注射できる一部の腫瘍を除き、ナノ粒子は血中投与により腫瘍に送達されるが、肝臓等の細網内皮系に捕捉されて体外へ排除されることが問題となる。一方で、血中滞留性が高いナノ粒子は、enhanced permeability and retention effect (EPR 効果) により、腫瘍組織へ蓄積しやすいことが知られている。したがって、温熱治療に十分な粒子量を腫瘍に集積させるためには、生体内で安定かつ貪食細胞に捕食され難い表面構造を有した磁性ナノ粒子が必要不可欠である。本研究では、高い生体親和性を有する 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) ポリマーの磁性ナノ粒子表面への修飾技術を利用し、粒子の表面構造と特性の関係理解と生体内で利用可能な高機能性磁性ナノ粒子の開発を行った。

〔研究経過および成果〕

シランカップリング反応により、マグネタイト (Fe_3O_4) のナノ粒子 (Magnetite nanoparticles, MNPs) 表面に原子移動ラジカル重合法 (Atom transfer radical polymerization, ATRP) の開始基である 3-(trimethoxysilyl)propyl 2-bromo-2-methyl propanoate を修飾した。この粒子に対して、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) と ethyl 2-bromoisobutyrate (EBiB) を添加して表面開始 ATRP を行うことで MPC ポリマー被覆磁性ナノ粒子 (MNPs-PMPC) を調製した。MPC と EBiB の仕込みモル比を調節することで、10, 50, 100 量体の MPC のポリマー層 (PMPC) を有する機能性磁性ナノ粒子 MNPs-PMPC(10), MNPs-PMPC(50) および MNPs-PMPC(100) をそれぞれ合成した。

マウスのマクロファージ様細胞 RAW264 細胞培

地に MNPs-PMPC を添加し、24 時間後にナノ粒子の細胞内への取り込み量を鉄濃度測定により評価した。さらに、血中投与による腫瘍組織への蓄積量を調べるため、マウス結腸がん CT26 腫瘍を担持した BALB/c マウス尾静脈へ MNPs-PMPC の血中投与を行い、各臓器および腫瘍への蓄積量を測定した。動的光散乱測定から、いずれの粒子も 100 nm 前後の粒径を有することが分かった。次いで、タンパク質吸着性や貪食細胞に対するステルス性を検証するため、粒子に対するウシ血清アルブミンの吸着量およびマウスマクロファージ様細胞への取り込み量を評価したところ、吸着量および取り込み量のいずれも、ポリマー鎖長の向上に伴い小さくなる傾向が認められた (図 1)。これらの結果から、MPC ポリマーの磁性ナノ粒子表面へのコートにより、血中安定性が向上して、肝臓のマク

ロファージであるクッパー細胞による捕食を回避できることが示唆された。

次に、生体内における MNPs-PMPC の動態を調べるために、蛍光物質であるローダミン B を表面に結合させた MNPs-PMPC(100) を作製し、マウスの尾静脈から投与したところ、投与 24 時間後に腫瘍内に MNPs-PMPC 由来の蛍光シグナルが検出された。このことから、MNPs-PMPC(100) は血中を滞留して腫瘍組織に送達されることが分かった (図 2)。さらに、MNPs, MNPs-PMPC(10), MNPs-PMPC(100) をそれぞれ、マウス結腸がん CT26 腫瘍を担持した BALB/c マウス尾静脈へ血中投与したところ、未修飾の磁性ナノ粒子と MNPs-PMPC(10) に比べ、MNPs-PMPC(100) を注射したマウスでは腫瘍における粒子の蓄積量 (鉄を定量) が約 2 倍に向上していた (図 3)。

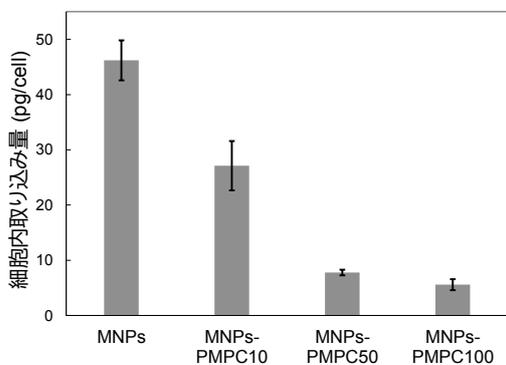


図 1 MNPs-PMPC のマクロファージへの蓄積

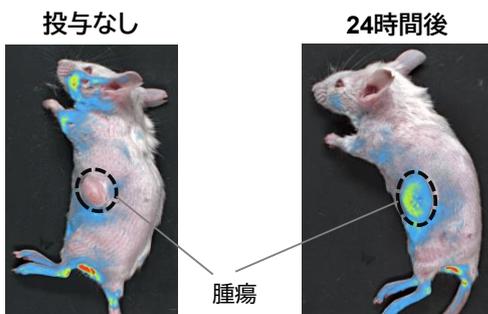


図 2 MNPs-PMPC の腫瘍への蓄積

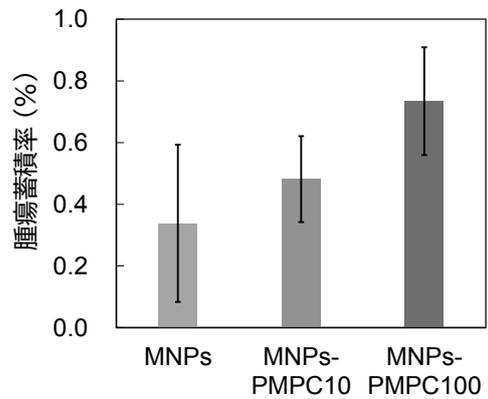


図 3 MNPs-PMPC の腫瘍への蓄積量

以上の結果は、一定鎖長以上の PMPC 層を MNPs 表面に構築することで、マクロファージに対するステルス性、ひいては血中投与における腫瘍集積性が向上することを示している。さらに、蓄積した MNPs-PMPC が MRI で造影可能であることと、交流磁場で発熱し、温熱療法に有効な温度まで加温可能であることが分かってきている。

この研究は公益財団法人カシオ科学振興財団の第 40 回助成を受けて実施された。感謝申し上げます。

〔発表論文〕

- 金子真大, 大野孝紘, 井藤 彰 「磁性ナノ粒子の血中投与を指向したリン脂質ポリマー被覆磁性ナノ粒子の開発」 第 36 回中部ハイパーサーミア研究会学術集会 2023 年 7 月 22 日 名古屋市
- 大野孝紘, 井藤 彰, 金子真大 「血中投与によるがんの診断と治療を指向したリン脂質ポリマー被覆磁性ナノ粒子の開発」 第 75 回日本生物工学会大会 2023 年 9 月 5 日 名古屋市