

医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)

平成 27 年度終了課題 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者)	株式会社カネカ バイオテクノロジー開発研究所 研究所長 中井 孝尚
研究責任者	国立大学法人京都大学 化学研究所 准教授 大野 工司
支援タイプ	ハイリスク挑戦タイプ
研究開発課題	分子標的型新規 MRI 造影剤の研究開発

1. 研究開発の目的

本研究開発の目的は、シーズ技術（濃厚ポリマーブラシ付与ナノ粒子作製技術）の適用による、個別化医療実現に必要な付加価値の高い「分子標的型癌診断用 MRI 造影剤（のプラットフォーム）」を創出する技術の確立である。被曝がなく低侵襲な可視化診断法として、MRI の普及は目覚しいが、個別化医療の発展に向けては、さらなる標的特異性向上や高感度化が切望されており、中でもより積極的にターゲットに集積させる分子標的型 MRI 造影剤への期待は大きい。具体的な最終製品（出口）を、癌のサイズとタイプの診断を両立し得る画期的な MRI 造影剤とし、手術・投薬前診断や再発・転移の検出に活用できる製品、延いては個別化医療に貢献し得る製品の開発を目指した。

2. 研究開発の概要

① 成果

当初計画の通り、リガンド固定化層を含むトリブロックから構成されるポリマーブラシ付与酸化鉄ナノ粒子の設計・合成に成功した。本粒子の分子／細胞レベルでの *in vitro* 評価において、シーズ技術の優れた特性（分散安定性など）を維持しつつ、分子標的能が発揮できることを確認した。

また、モデル動物を用いた MRI 実験において、当該ナノ粒子によって MRI 画像中の癌領域のコントラストが増強されることを確認した。しかし、分子標的作用に基づく上乘せ効果は弱く、リガンド付与に伴う MRI 造影剤の高コスト化に見合った性能には達しなかったため、臨床診断での実用化は厳しいと判断した。

研究開発目標	成果
① 抗体固定化型複合酸化鉄ナノ粒子の設計および試作 ・ 生理条件下での抗体固定化型複合酸化鉄ナノ粒子の粒径が 0.2 μm 以下	① 架橋層／親水性ポリマー層／抗体固定化層のトリブロックから成るコポリマー型のブラシを付与した酸化鉄ナノ粒子の合成に成功した。粒径 0.2 μm 以下、および、超常磁性／分散安定性の維持も確認した。
② 抗体固定化型複合酸化鉄ナノ粒子の <i>in vitro/in vivo</i> 評価 ・ 抗体本来の結合力維持（本モデル： $K_D=10^{-9}$ M 以下）	② 分子／細胞レベルでの <i>in vitro</i> 評価では、 $K_D=10^{-9}$ M 以下、および $t_{1/2} > 2$ hrs をクリアした。モデル動物 MRI 実験では、MRI 画像の癌組織の信号強度に関し、50%

<ul style="list-style-type: none"> ・ 血中半減期 ($t_{1/2}$) 2 時間以上 ・ MRI 画像の癌組織の信号強度が、50%以上低下 <p>③ 工業化を視野に入れた製造プロトコルの確立</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 抗体固定化収率 80%以上 ・ 再現性のある合成基本プロトコルの決定 (同一構造のサンプルを 1 g 以上/2 ロット) 	<p>以上の低下を確認したが、分子標的作用に基づく上乗せ効果は弱く、臨床診断に適用できるレベルの有用性は見出せなかった。</p> <p>③ コア酸化鉄ナノ粒子、および、重合開始剤 BPE の量産化 (共に > 0.1 kg) に成功した。抗体固定化に関しては、収率 50% 以上となる基本処方確立した。しかし、最終製品仕様が確定できなかったため、工業化の本格検討はペンディングとした。</p>
---	---

② 今後の展開

POC (分子標的能付与による特異性向上や高感度検出の実現) 取得に至らなかったという結果を受け、少なくとも当初方針に基づく分子標的型 MRI 造影剤の研究開発は中止する。ただし、この研究開発期間で全ての可能性を検討できた訳ではない。特に、癌以外の疾患への適用可能性および抗体以外のリガンドを利用する可能性については評価できなかったため、当面は関連する調査・探索研究を継続する予定である。並行して、体内画像診断用造影剤以外の出口を目指した調査・探索研究も開始する。

3. 総合所見

高密度ブラシ状に親水性ポリマーを付与し、EPR 効果に適したサイズの磁性ナノ粒子で、分散安定性・血中滞留性特性を活かした分子標的型がん診断用 MRI 造影剤の開発を目指し、造影剤調製および造影効果の確認を実施した。その結果、当初目標とした性能は得られなかったが、今後の展開に向けての各種技術課題が抽出されたと評価する。なお、分散安定性・血中滞留性特性を活かした分子標的型がん診断用 MRI 造影剤のプラットフォーム形成に向けた設計手法やポリマー粒子の合成手法には優位性が認められ、今後の粘り強い継続的検討が期待される。

※記載の情報は平成 28 年 1 月時点の情報です。