

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：次世代インテリジェント型ナノカプセルによる診断・治療システム
2. 研究開発代表者：九州大学先端医療イノベーションセンター・センター長 橋爪 誠
3. 研究開発の成果

腫瘍化に伴う遺伝子レベル、あるいは分子レベルでの変化が解き明かされることによって新しい治療戦略が開発されてきた。特にがん遺伝子産物に関する知見や細胞内シグナル、血管新生、そして転移機構などに関する近年の著しい進展は、従来にないコンセプトに基づく化学的あるいは生物学的に治療法を可能にした。しかしながら、これら新規薬物の治療効果を最大限に引き出すためには、同時に病変部位への薬物輸送システム（ドラッグデリバリーシステム、DDS）の開発が必要不可欠である。標的細胞への的確な薬物輸送は、副作用の低減と投与量の減少を通じてこれまでの薬物治療に大きな改善をもたらすであろう。

そこで本研究ではウイルスカプシドを模したタンパク質ナノカプセルを構築し、これを細胞内のシグナルや環境変化によって崩壊させるシステムの創製を目指した。DDS キャリアにおいてもっとも重要な性能は、標的細胞・組織への集積性である。本研究はナノカプセルの外表面に様々なアンテナ分子（ペプチド、タンパク質、ビタミン等の小分子、あるいは糖鎖など）を配向させたカプセルの合成に成功している。なお標的能を最適化するには適当なリンカー分子の導入が必要であり、ノウハウとして蓄積されている。これらのナノカプセルは、アンテナ分子に対応した細胞や組織に集積することが可能であり、これまでに膵がん、肝がん、神経芽腫、肝星細胞、転移性がん、あるいは脳、肝臓、肝線維化領域等の組織への標的化に成功している。さらに本カプセルは配列、配向、構造、大きさを厳密に制御し、それが作り出す内部空間あるいは外部表面を標的疾患に応じてコントロールすることが可能である。特に、近年がん部組織への浸透に際して粒径の制御が必要とされているが、我々のナノカプセルは粒径の制御も可能である。

この構造の制御によって、より高度な機能を創成することも可能である。たとえばナノカプセルの剛直性を上げることによって、内包した MRI 造影剤の感度を大幅に向上することができる。このナノカプセル型 MRI 機能化造影剤は膵がん自然発がんモデルマウスを用いた実験において、がん部の高感度分子イメージングに成功している。この他、ナノカプセルに複数の蛍光プローブを位置選択的に固定化した FRET 型ナノカプセルは、上部消化器外科手術における重篤な術後合併症である膵液瘻を目視で検出することができた。もちろん、抗がん剤等の治療薬をカプセルに内包することも可能であり、構造制御によって siRNA 等の核酸医薬までも封入することができた。標的化ナノカプセルに封入された抗がん剤は、分子標的化された特定のがん細胞に対して効果的にアポトーシスを誘導した。その効果は細胞内シグナルを活用することによってさらに効果的に薬物リリースすることができた。

DDS キャリアあるいは分子イメージング材料として臨床研究へ発展させるためには、何よりもその安全性が担保されている必要がある。この結果、我々のナノカプセルは 24 時間後あるいは 48 時間後においても、コントロールと比較して有意な毒性は観察されなかった。体外から投与されたナノカプセルが腎、肝などの代謝系臓器だけでなく、心臓や筋肉組織に対しても有意の毒性を示さなかった事実は、今後の DDS キャリアの臨床応用において極めて重要な知見である。さらに現在、ナノカプセルの特異性を活かして、国内医療機器メーカーとソフトとハードが一体化した新しい診断装置の開発を行っており、その成果は近い将来に製品化される見込みである。