

ナノ粒子のステルス性の向上に成功 ーがん治療効果と安全性の飛躍的な向上に期待ー

京都大学大学院人間・環境学研究科 小松直樹 教授、Yajuan Zou 同博士課程学生らの研究グループと京都大学医学研究科医学研究支援センター質量分析室 伊藤慎二 特定助教、京都大学白眉センター 鈴木雄太 特定助教、滋賀医科大学 医学部 吉野芙美 医員、蘇州大学放射線医学研究科 Li Zhao 准教授は、ポリグリセロール (PG) という高分子で表面を被覆したナノ粒子ががん治療に役立つ優れたステルス性を示すことを明らかにしました。

抗がん剤をナノ粒子に固定してがん組織に送り込む、薬物送達システム (DDS) は、がんの治療に使われています。このナノ粒子は多くの場合、ポリエチレングリコール (PEG) と呼ばれる高分子で被覆されています。

しかし近年、PEG の免疫応答や薬物送達効率の問題が指摘され、より安全で効率の良い DDS が模索されてきました。本研究では、PG で被覆したナノ粒子を、PEG で被覆したそれと比較したところ、ナノ粒子表面に吸着されるタンパク質の量が格段に減り、その結果、肝臓に多く存在するマクロファージ (貪食細胞) に捕食されるナノ粒子の量も飛躍的に少なくなることを発見しました。これは、ナノ

粒子が捕食を回避するステルス性の著しい向上を示しており、DDS によるがん治療法の発展に大きく寄与すると期待されます。

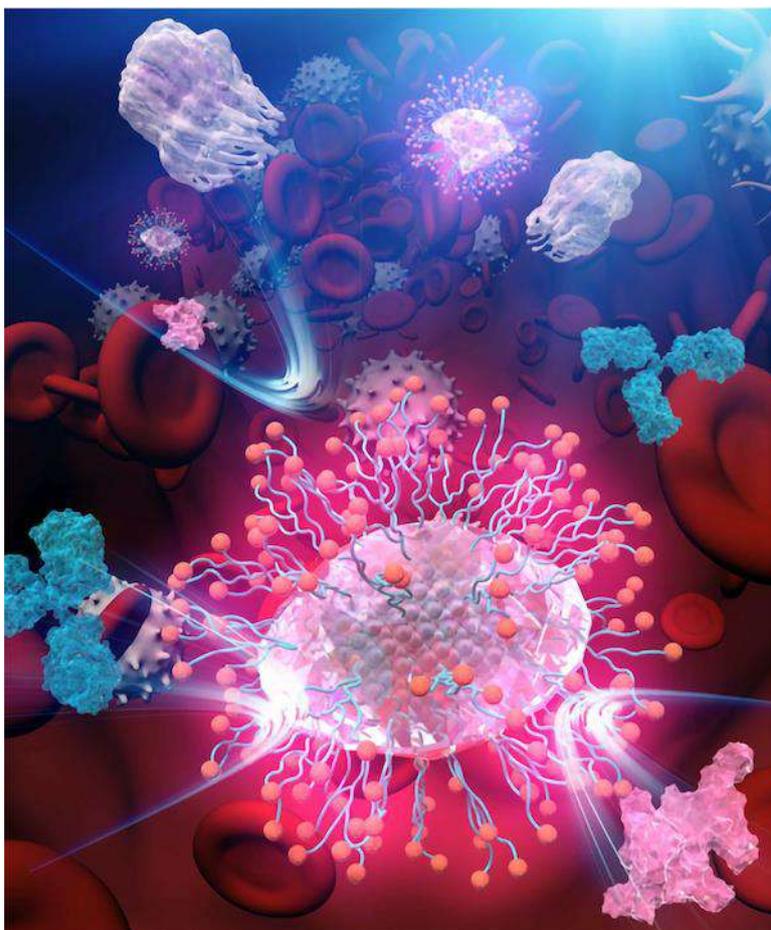


図 ポリグリセロールで被覆されたナノ粒子の血液中での様子を描いています。

近傍に存在するタンパク質を吸着することなく、弾き飛ばし、これにより、ナノ粒子の薬物送達効率が向上すると共に安全性が担保されと考えられます。

1. 研究背景

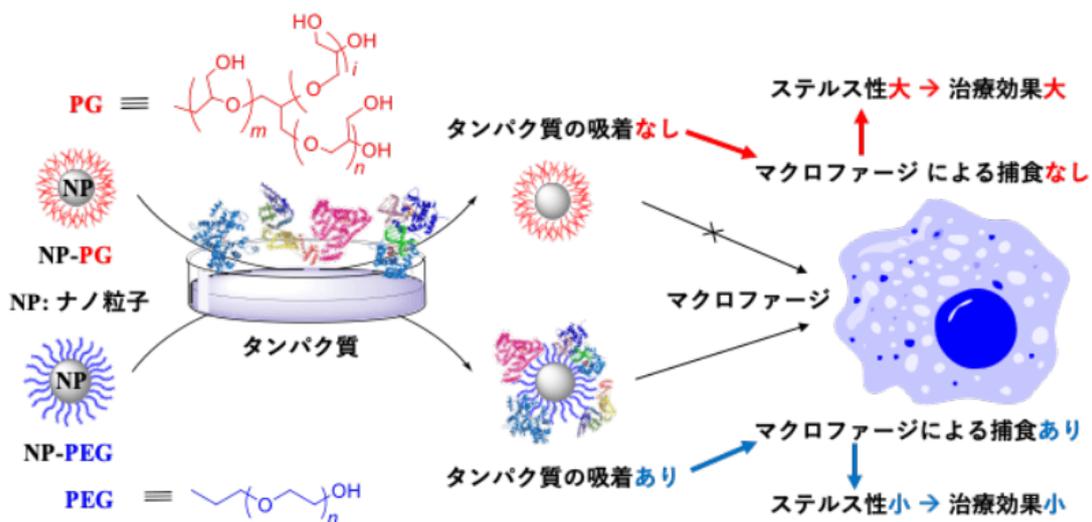
抗がん剤をナノ粒子に固定させ、それをがん組織に送り込む、薬物送達（ドラッグデリバリー）システム（DDS）は、実際のがんの治療にも使われています。DDSにおいて、ナノ粒子が肝臓などに存在するマクロファージ（貪食細胞）による捕食を回避する性質（ステルス性）を有することは、薬物送達効率を向上させる上で非常に重要です。しかし、最近の報告では、生体内に導入されたナノ粒子のうち、腫瘍へ到達した割合の中央値が 0.7% であった。この低い送達効率はナノ医療の先行きに大きな不安を与えている。

一方、ポリエチレングリコール（PEG）と呼ばれる高分子で表面が覆われたナノ粒子は、生体中において、タンパク質の吸着が抑制され、それによって誘起されるマクロファージによる捕食や免疫応答反応などが回避できると考えられてきました。したがって、ナノ粒子による DDS では、これまで、PEG による被覆が標準的に用いられてきました。しかしながら、近年、PEG で被覆したナノ粒子の表面にもタンパク質の吸着が起こり、それによるステルス性の著しい低下やアナフィラキシーなどの過剰免疫応答などの問題が指摘され、PEG に代わる、より安全で効率の良いナノ粒子表面高分子が模索されてきました。

2. 研究手法・成果

本研究では、ナノダイヤモンドや磁性酸化鉄ナノ粒子の表面をポリグリセロール（PG）と呼ばれる高分子で被覆し、これと PEG で被覆した上記のナノ粒子につ

いて、タンパク質の表面吸着とマクロファージによる捕食という2点について、比較を行いました。その結果、PEGで被覆されたナノ粒子では、多くのタンパク質が表面に吸着し、マクロファージによる捕食も確認されたのに対し、PGで被覆されたナノ粒子では、タンパク質の表面吸着とマクロファージによる捕食は共にほとんど確認されませんでした。これらのことは、従来からよく用いられてきたPEGに比べ、PGで被覆されたナノ粒子では、ステルス性の大きな向上が見込まれ、がん組織への薬物送達効率、すなわちがん治療効果も格段に良くなることが期待されます。



3. 波及効果、今後の予定

この研究成果は、DDSにおけるナノ粒子の材料設計の根幹にあったPEGという常識に対し、根本的な見直しを迫る研究成果であり、PGへの大きなパラダイムシフトを誘起すると期待されます。これにより、ナノ粒子によるがん組織への抗がん

ん剤の送達効率は一躍的に向上し、それに伴いがんの治療もより効果的に行われることとなります。さらに、抗がん剤を固定したナノ粒子に代わり、磁性あるいは蛍光性ナノ粒子を用いることで、MR（磁気共鳴）や光でがんを造影することも可能となり、がんの治療と同様のパラダイムシフトが、がんの検出、すなわち診断においても、期待できます。今後、マウスを用いた動物実験を行うことにより、PG で被覆したナノ粒子のがん治療効果やがん検出能について、明らかにしていきたいと考えています。

論文情報

タイトル : Polyglycerol Grafting Shields Nanoparticle from Protein Corona Formation to Avoid Macrophage Uptake

雑誌 : ACS Nano

DOI : 10.1021/acsnano.0c02289

日本語原文

http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2020/200507_1.html

文 JST 客観日本編集部