

多機能性ナノカーボン複合材料を活用した

新規ガン療法の開発

産業技術総合研究所 ナノチューブ応用研究センター
都 英次郎

要旨

本研究は、生体内外におけるガン細胞根絶のために様々な種類の治療法や画像診断を可能にする多機能性ナノカーボン複合材料を開発することを目的とする。本研究によって、次世代ナノ医療材料を活用した革新的ガン療法が構築できる。

1. 研究目的と成果

ガンは世界の死因のトップクラスに位置する。これまでナノテクノロジーを駆使した様々なガン療法ならびに画像診断法が開発されている。とりわけ、抗ガン剤の副作用を低減化可能な高分子ミセルは、最終治験の段階に入っており、実用化に最も近いといわれている。当該高分子ミセルの実用化を皮切りに、多くのナノ材料の研究開発がいっきに加速され、実用化に向けて大きく前進すると考えられる。今後の課題は、これらのナノ材料が有する複数の特性を、たった一つの材料のなかにオールインワンに統合した多機能性ナノ複合材料の開発が重要になるといわれている。従って、本研究では、カーボンナノチューブ (CNT) を分子基本母体を使用することで、様々な種類の治療法 [1. 光線療法、2. 温熱療法 (光熱治療、電磁誘導加熱治療)、3. 抗体療法] ならびに画像診断 [4. 磁気共鳴画像検査 (MRI)、5. 近赤外蛍光画像検査] を同時に提供可能な新しいナノ複合体の開発に挑戦する。複合体の有するこれらの全ての機能を同時に発現すれば、ガン細胞を体内から徹底的に排除するための多角的かつ効果的な治療が期待できる。また、本研究が実現できれば医療現場において次の利点も生まれる。心臓ペースメーカーなどの体内埋込み型医療機器を装着している患者は、磁場を利用した電磁誘導加熱治療や磁気共鳴画像検査 (MRI) は禁忌である (磁場によって体内埋込み型医療機器が誤作動を引き起こし、最悪死に至るため)。ここで本ナノカーボン複合体を使えば、磁場を使わずとも、生体透過性の高い近赤外光を利用した光温熱療法、光療法、抗体療法、蛍光画像診断をニーズに応じて方法を選択できる。このように本研究は、革新的なガン療法を提供するだけでなく、容体に応じて臨機応変に治療方針を選定できるため、患者のクオリティーオブライフの向上にも役立つと考えられる。

2. まとめと今後の課題

本研究目的を達成するために多機能性ナノカーボン材料の合成に着手した (図 1A)。本研究戦略では、CNT のファミリー分子の 1 種であるカーボンナノホーン (CNH) を代表例として示す。まず、これまで申請者のグループが独自開発した手法を使い (J. Miyawaki et al., Adv. Mater. 18, 1010 (2006).)、磁性酸化鉄ナノ粒子を内包した CNH (MAG-CN) を合成

した。次に、MAG-CN_Hに水分散性と各種分子を結合させるために、水溶性カルボジイミド(WSC)とN-ヒドロキシコハク酸イミド(NHS)スクシンイミドによってポリエチレンイミン(PEI)を結合させた。次いで、PEI中のアミノ基に、WSCとNHSによって葉酸(FA)(ガン特異的分子)を結合させた。合成したCNH複合体は水中で高い分散性を示すことがわかった(図1B)。また、当該CNH複合体は、正常細胞(FHs173We)に比較してFAレセプターを過剰発現するヒト口腔類表皮癌(KB)細胞に特異的に結合し、永久磁石の利用で、より効果的にKB細胞内に集積化することが明らかとなった(図2)。

図3に、CNH複合体の光発熱特性と電磁誘導加熱特性を評価した結果を示す。CNH複合体を分散させた緩衝液にレーザー光(波長785 nm)照射あるいは電磁誘導加熱をするとCNHの光発熱特性ならびに磁性酸化鉄のヒステリシス損によりレーザーと電磁誘導加熱の出力に応じた温度上昇が観察された(図3)。なお、緩衝液中にCNH複合体が含まれない場合、レーザー光・誘導加熱のいずれの処理でも温度は上昇しなかった。

最後に、KB細胞に、永久磁石によってCNH複合体を強制投与し、レーザー光照射ならびに電磁誘導加熱処理を施すことで、ガン細胞殺傷効果を検証した(図4)。この結果、永久磁石、レーザー、電磁誘導加熱の全ての処置を施した場合が最大のガン細胞排除能力を示すことがわかった。

本研究では、CNHを分子基本母体とし、これに磁性酸化鉄ナノ粒子、水溶性高分子、葉酸といった機能性材料を化学結合し、ガン細胞に対する排除特性評価を行った。今後は、動物実験によって、当該CNH複合体の生体内におけるガン細胞排除効果を検証する。また、特定の腫瘍組織への集積性向上のために葉酸の代わりに抗体を当該複合体に搭載する計画である。さらに、画像診断の拡張性のために近赤外蛍光色素を当該複合体に修飾し、核磁気共鳴診断(MRI)および近赤外蛍光イメージング装置によりCNH複合体の体内分布挙動を調べる。また、マウス体内に導入したCNH複合体の毒性試験を血液学的ならびに組織学的

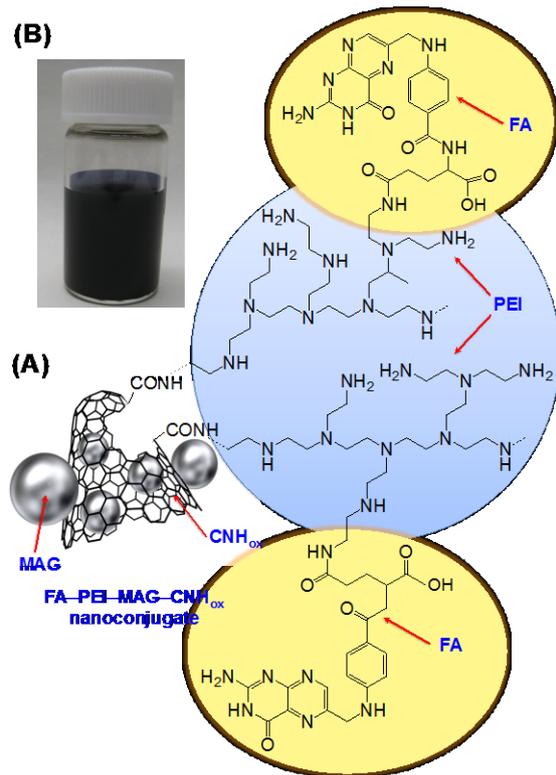


図1. CNH複合体の構造

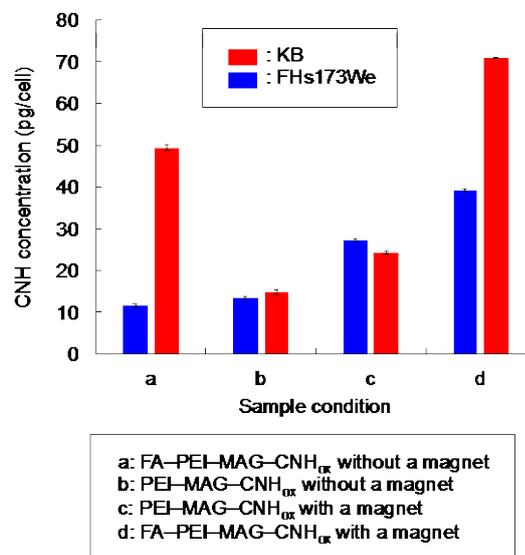


図2. CNH複合体のガン細胞集積化能

評価を実施する予定である。本研究成果は、最新鋭のナノサイエンスを駆使した革新的なガン療法を実現するだけでなく、次世代のナノ医療材料開発のための新しい概念、システム、分子設計指針を提供すると期待している。

3. 主な研究成果物

1) Svetlana A. Chechetka, Minfang Zhang, Masako Yudasaka, **Eihiro Miyako***,

Physicochemically functionalized carbon nanohorns for multi-dimensional cancer elimination, *Carbon* 97, 45-53 (2016). IF₂₀₁₄ = 6.196.

2) **Eihiro Miyako***, Benoit P. Pichon, Cécilia Ménard-Moyon, Isabella Anna Vacchi, Christophe Lefèvre, Sylvie Bégin-Colin, Alberto Bianco*, Design, synthesis, characterization and properties of magnetic nanoparticle-nanocarbon hybrids. *Carbon* 96, 49-56 (2016). IF₂₀₁₄ = 6.196.

3) **Eihiro Miyako***, Svetlana A. Chechetka, Motomichi Doi, Eiji Yuba, Kenji Kono, In vivo remote control of reactions in *Caenorhabditis elegans* by using supramolecular nanohybrids of carbon nanotubes and liposomes. *Angew. Chem. Int. Ed.* 54, 9903-9906 (2015). IF₂₀₁₄ = 11.261. **弊所プレスリリース。各種情報メディア（日刊工業新聞、化学新聞、財経新聞、J-Net21 など）にて研究内容のハイライト。**

4) Svetlana A. Chechetka, Benoit Pichon, Minfang Zhang, Masako Yudasaka, Sylvie Bégin-Colin, Alberto Bianco, **Eihiro Miyako***, Multifunctional carbon nanohorn complexes for cancer treatment. *Chem. Asian J.* 10, 160-165 (2015). IF₂₀₁₄ = 4.587.

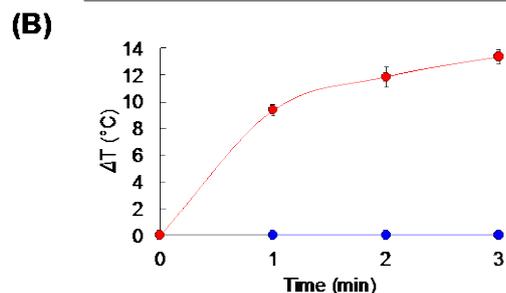
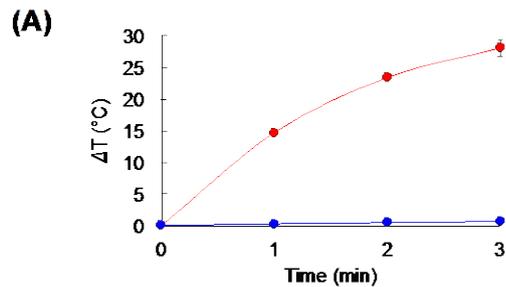


図3. CNH複合体の発熱挙動

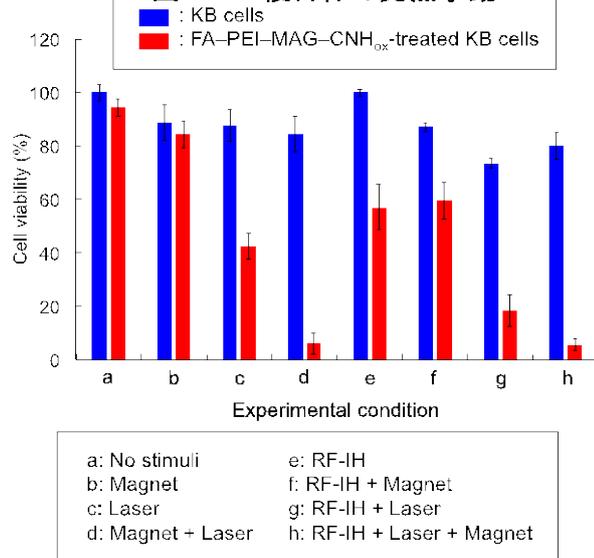


図4. CNH複合体によるガン細胞排除効果