

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K20130

研究課題名(和文) 抗癌剤内包高分子ミセルの胎盤透過性の評価

研究課題名(英文) Evaluation of placental transport of drug-loaded polymeric micelles

研究代表者

水野 和恵 (MIZUNO, KAZUE)

東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・客員研究員

研究者番号：80615972

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、胎盤の物質透過性に着目し、高分子ミセルが母体に選択的に薬剤を送達するキャリアとして有効であるかどうかを評価することを目的とした。妊娠マウスに異なるサイズの白金製剤内包高分子ミセルを投与し、元素分析により、マウス胎盤および胎児内の白金の集積量を定量的に測定した。高分子ミセルのサイズによりマウス胎盤・胎児への集積量は異なり、投与後のマウス胎盤や胎児の重量、出生数、出生後の体重変化等と白金の集積量との間に相関があった。高分子ミセルのサイズを最適化することにより、妊娠時の薬剤投与の副作用を抑える有効な手段になり得る可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this research is to evaluate the trans-placental transport of drug-loaded polymeric micelles as a possible carrier to deliver drugs selectively to the maternal body. The pregnant mice were injected with platinum-based anticancer drug encapsulated by polymeric micelles with different diameters, and the platinum distributions in the mouse placentae and fetuses were quantitatively measured. The platinum accumulations depended on the sizes of the micelles and were correlated to the low placental and fetal weights, number of births and body weights after the birth. Although the structures of the human and mouse placentae are different, these results suggest that polymeric micelles are potential drug carriers during pregnancy if their sizes and surface structures are optimized.

研究分野：医学物理

キーワード：ドラッグデリバリーシステム がん治療 胎盤 妊婦

1. 研究開始当初の背景

妊娠時のがん治療は母体だけでなく、胎児の利益・不利益を考えた上で治療の方法や開始時期を決定する必要がある。時として母体と胎児の利益が相対することもあり、非妊娠時以上に難しい判断が迫られる。基本的には、妊娠初期の薬剤投与は先天性奇形を生じる可能性がある為、避けるべきとされているが、妊娠中・後期以降は、例外を除いた薬剤の投与や手術が可能であることが報告されている[1]。また、部位によっては放射線治療も可能である。ただし、治療による胎児発育不良や、妊娠合併症の増加が指摘されており、なるべく母体・胎児への副作用を減らしつつ、高い治療効果が得られる治療法の開発が期待されている。

2. 研究の目的

我々は、ドラッグデリバリーシステムを活用した抗がん剤が、妊娠中のがん治療に対して有効ではないかと考えている。白金製剤内包高分子ミセルは、血中滞留性・固形癌への集積性・副作用の面で、従来の白金製剤よりも優れていることが確認されている[2]。これは、高分子ミセルが腫瘍血管の不完全な構造(50~100nmの血管壁の間隙)を利用して選択的に集積する現象を利用したものである。一方で、胎盤の薬物透過は、低分子化合物の場合は拡散により胎児側に通過してしまうが、分子量が大きい場合には、胎盤関門によりブロックされることが知られている。本研究では、この胎盤関門の特性を活用し、抗癌剤含有高分子ミセルが胎盤をどの程度透過するか、またサイズ依存性があるかどうかを確認することを目的としている。

3. 研究の方法

(1) 白金の集積の評価

妊娠マウス(Balb/c, GD14)に白金製剤であるオキサリプラチン、もしくはサイズの異なるダハプラチン(オキサリプラチンのプロドラッグ)内包高分子ミセルを尾静脈注射により投与し、胎児・胎盤組織内の白金分布をマイクロスクニング放射光蛍光 X 線分析および誘導結合プラズマ質量分析によって定量的に測定した。

(2) 毒性の評価

短期的な毒性の評価として、妊娠マウス(Balb/c, GD14)にオキサリプラチンもしくは異なるサイズのダハプラチン内包高分子ミセルを投与し、48時間後のマウス胎児および胎盤の重量を測定した。

長期的な毒性の評価として、上記と同様の条件で薬剤を投与し、母体の体重変化、娩出児数、出生後の体重の経時的変化を測定した。

4. 研究成果

(1) 白金の集積の評価

高分子ミセル投与群のマウス胎児への白金集積量は抗がん剤単体(オキサリプラチン)に比べて低かった。胎盤内における白金分布はオキサリプラチンが一様な分布を示したのに対し、高分子ミセルは母体血管の多い部分での白金集積量が大きく、サイズ依存性が見られた。

(2) 毒性の評価

白金集積量と副作用(マウス胎児・胎盤の重量・母体の体重変化・出生後の体重変化)との間に相関が得られた。

<引用文献>

[1] Obstet Gynecol, Clin North Am. 40,559-571 (2013)

[2] Br Journal Cancer. 93, 678-687 (2005)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計2件)

Jingyu Wan, Kazue Mizuno, Betty Xiong, Yuki Mochida, Yutaka Miura, Kazunori Kataoka, Horacio Cabral, "Size-modulated polymeric micelles for cancer therapy during pregnancy.", 3rd International Conference on Biomaterial Science in Tokyo (2016)
Jingyu Wan, Kazue Mizuno, Betty Xiong, Yuki Mochida, Yutaka Miura, Kazunori Kataoka, Horacio Cabral, "Safe cancer therapy during pregnancy by using drug-loaded polymeric micelles.", 11th Annual Symposium on Nanobiotechnology 2017 (2017)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕(計0件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水野 和恵 (MIZUNO, Kazue)

東京大学・大学院工学系研究科・客員研究員

研究者番号：80615972

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

カブラル オラシオ (CABRAL, Horacio)

東京大学・大学院工学系研究科・准教授

研究者番号：10533911

(4) 研究協力者

ワン ジンユ (WAN, Jingyu)

東京大学・大学院工学系研究科・大学院生