

令和元年6月7日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K06846

研究課題名(和文) 構造骨格がジスルフィド結合からなるシリカを用いた新型環境応答性カプセルの創製

研究課題名(英文) Synthesis of Stimuli-Responsive Nanocapsule Comprised of Silica Cross-Linked with Disulfide Bonds

研究代表者

松根 英樹 (Matsune, Hideki)

九州大学・工学研究院・助教

研究者番号：10380586

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：研究実施者が独自に開発した材料を用いて、内包した薬剤の保持と放出を制御できるガン治療用ナノカプセルを創製した。具体的には、細胞内に特有の物質と反応して分解する、ジスルフィド結合からなる材料をカプセル壁に利用することでガン細胞中でのみ薬剤を迅速に放出するカプセルを調製した。調製したナノカプセルを試験に用いると、細胞外では薬剤をカプセル内に保持し、細胞内では迅速に外部に薬剤を放出する様子が観察され、細胞内外での薬剤の保持と放出を制御できたことを確認した。調製法は非常に容易であり、大量に合成できるので、今後、本分野で応用されることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

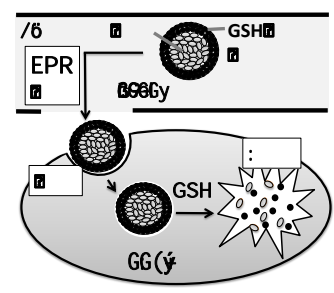
現在、抗ガン剤の副作用や投与回数を軽減するために、抗ガン剤をナノカプセルに封入した上で血中に投与する方法が利用されている。しかし、患部でも薬剤を放出しにくく、治療効果が低いという問題がある。本研究では、細胞内に特有の物質と反応して分解する新しい材料をカプセル壁に利用することでガン細胞中でのみ薬剤を迅速に放出するカプセルを創製することに成功した。開発した新規抗ガン剤内包ナノカプセルは細胞外では薬剤を保持し、細胞内では迅速に薬剤を放出するため、今後、ガン治療において、抗ガン剤の副作用や投与回数を減らすための新しい方法論として応用されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：A new class of nanoparticle (NP) was fabricated by cross-linking silsesquioxane units via disulfide bonds to create a drug delivery nanocarrier exhibiting rapid drug-release together with self-decomposition in response to glutathione (GSH). Regarding doxorubicin (DOX)-loaded NPs, characterization of the nanostructures, their responsiveness to GSH and their cellular uptake by HeLa cells were examined. The DOX-loaded NPs released DOX within the intercellular pool after internalization by HeLa cells. As the DOX-loaded NPs enabled stimulus-responsive rapid release of the loaded drug and self-decomposition to clusters, they could be useful as a new silica-based nanocarrier for cancer therapy.

研究分野：コロイド科学，レーザー，反応工学

キーワード：シリカ 抗ガン剤 ナノカプセル ドラッグデリバリー 自己崩壊

1.  $Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (MG) +  $Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (S) +  $H_2O$  (M)  
 $\rightarrow Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (DDS) +  $H_2O$   
 $\rightarrow Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (MGS)  
 $\rightarrow Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (MSS)  
 $\rightarrow Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (MSSS)  
 $\rightarrow Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (MSSSS)  
 $\rightarrow Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (MSSSSS)

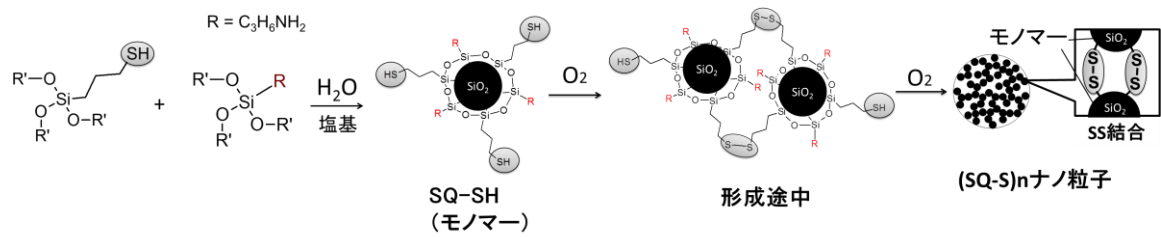


W1 GSH  
 GS DDS  
 ^ 8

2.  $Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (MG) +  $Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (S) +  $H_2O$  (M)  
 $\rightarrow Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (DDS) +  $H_2O$   
 $\rightarrow Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (MGS)  
 $\rightarrow Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (MSS)  
 $\rightarrow Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (MSSS)

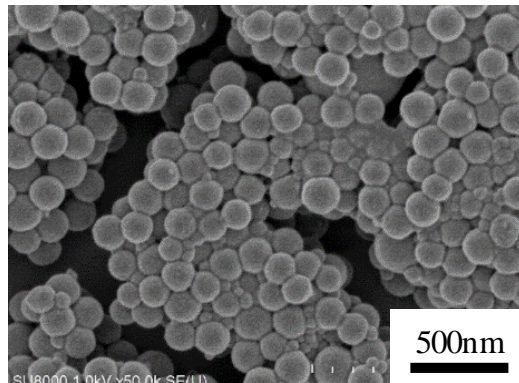
(1)  $Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (MG) +  $Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (S) +  $H_2O$  (M)  
 $\rightarrow Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (DDS) +  $H_2O$   
 $\rightarrow Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (MGS)  
 $\rightarrow Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (MSS)

(2)  $Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (MG) +  $Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (S) +  $H_2O$  (M)  
 $\rightarrow Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (DDS) +  $H_2O$   
 $\rightarrow Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (MGS)  
 $\rightarrow Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-S-Si(CH_3)_2-Si(CH_3)_2-SH$  (MSS)

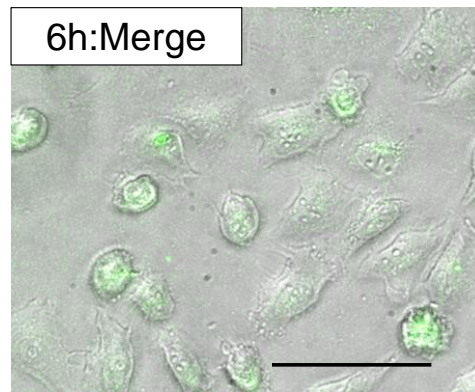


W2 (SQ-S)<sub>n</sub> ナノ粒子

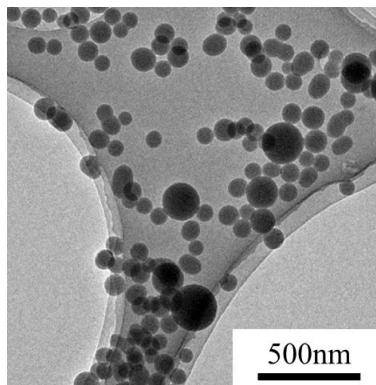
& 1> (SQ-S)<sub>n</sub>  
 N (SQ-S)<sub>n</sub> (W/S)  
 @ 12 g 23 QK€ (SQ-S)<sub>n</sub>  
 Ý f0K\* SEM g006KSQb  
 )Ý W/S=23 f0Wsb  
 PK\* W/S=12 f0 200 nm SQ\$  
 (SQ-S)<sub>n</sub>  
 8.5% 6g 18h g 36h  
 f0 PK\* 200 nm f0  
 54h SQ\$^ (W 3QBu oÂ )c † 40  
 )% 6g 54h MG KS>  
 FL f0 FL f0 10 KS>  
 FL N Vm2 (SQ-S)<sub>n</sub> (Ê  
 † g BIOS G0@ FL f0  
 , K Z8S;G€ (SQ-S)<sub>n</sub> (Ê f0  
 FL @ 0KZ 8G@VS>  
 q< FL f0 (SQ-S)<sub>n</sub> (Ê b HeLa  
 (f b 0KS > (W 4)(Ê e 1h  
 f FL f0  
 WS 444@  
 0€ 6h cop MmZbf[ FL  
 f0 f0 f0 FL  
 f0 (SQ-S)<sub>n</sub> (Ê f0 Qb Z  
 oKZ FL (f0 f0  
 f0 KZ8>  
 & 2> (SQ-NH<sub>2</sub>/Zn)<sub>n</sub>  
 10KS SQ-NH<sub>2</sub>† FT-IR f0 XRD\*  
 NMR 00KSG f0  
 † f0 S4wKf0+0  
 f0 f0 SQ-NH<sub>2</sub> f0  
 Gf0K>  
 f0 SQ-NH<sub>2</sub> f0 ZnCl<sub>2</sub> f0  
 f0 f0 f0  
 f0 18 f0 f0  
 TEM 00N€ f0  
 wM% f0 f0 (W 5)>  
 TEM f0 S (f0  
 (SQ-NH<sub>2</sub>/Zn)<sub>n</sub> f0 f0 c Zn f0g  
 SQ-NH<sub>2</sub> @ (f0 M (SKZSBf0  
 8G† f0 K S> f0 f0  
 (f0 141 nm M(SKZ8G  
 \ † f0 K f0 (SQ-NH<sub>2</sub>/Zn)<sub>n</sub>† FT-IR  
 f0 (f0 G\* SQ-NH<sub>2</sub> \ Zn<sup>2+</sup> f0  
 )) f0 KZ (SQ-NH<sub>2</sub>/Zn)<sub>n</sub>† SB K  
 Z8G\ f0 S >  
 f0 f0  
 (DOX) † f0 O S f0 f0  
 & (SQ-NH<sub>2</sub>/Zn)<sub>n</sub>-DOX> PEG f0K\* PBS  
 pE• GSH f0mS> f0 6>  
 (SQ-NH<sub>2</sub>/Zn)<sub>n</sub>-DOX\_ GSH f0f0  
 \_ DOX f0 f0 GSH  
 e 60 min f0 (f0 70% KS>  
 Q f0 K GSH f0 f0  
 8 % f0W FrWS> f0 f0  
 (SQ-NH<sub>2</sub>/Zn)<sub>n</sub>-DOX @ GSH\_ f0 f0  
 DOX f0 f0 f0  
 GSH c Zn<sup>2+</sup> f0 f0 f0 gBM•  
 G f0 f0 f0 (SQ-NH<sub>2</sub>/Zn)<sub>n</sub> f0 f0  
 f0 Zn<sup>2+</sup> @ GSH f0 f0 f0



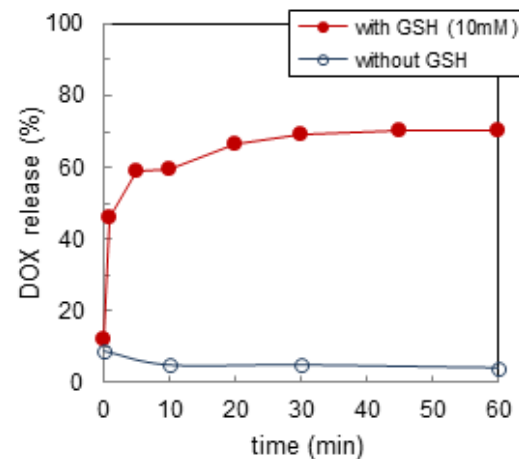
W 3 10KS (SQ-S)<sub>n</sub> b 2n°



W 4 FL f0 (SQ-S)<sub>n</sub> † ZK Z  
 6h b HeLa (f0 f0)  
 a0 f0 100 µm.



W 5 (SQ-NH<sub>2</sub>/Zn)<sub>n</sub> TEM @



W 6 mPEG-(SQ-NH<sub>2</sub>/Zn)<sub>n</sub>-DOX b GSH f0  
 f0 f0

DOX  
 GSH b 2 b  
 QRS SQ  
 GSH A b Qd  
 GSH pA  
 KZ oK 33y EM  
 GKS> 0 102x8Z  
 DDS b G@

3 1e ...  
 306 1 6

□ Hideki Matsune, Tomoya Ono, Ryoya Yoshida, Tsuyoshi Yamamoto, and Masahiro Kishida, "Glutathione-responsive nanoparticle consisting of an amino-functionalized silsesquioxane network cross-linked by zinc ions for a promising drug carrier", *Chemistry Letters*, in press.

# 5 6  
 # 0 6  
 # 1% 6  
 # 1% 6  
 # 2 6  
 ? 6  
 /Cu@ 6  
 ? 6  
 # 2016  
 # 2018  
 # 2018  
 # 2018  
 # 84" 2018  
 # 84" 2018

> 6

> 6

88  
 88  
 88  
 88

> 6

88  
 88  
 88  
 88

4> 20)

(1)2(\*

2(\*

8

8

8

8

2