

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：82406

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K20693

研究課題名（和文）19F-MRIによる診断と治療が一体となった次世代型ナノメディシンの創製

研究課題名（英文）Development of MRI-based theranostic nanomedicines

研究代表者

山田 直生（Yamada, Naoki）

防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・生理学・助教

研究者番号：00837370

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ナノメディシンの薬効を事前予測するようなシステムとしてコンパニオン診断と治療を同一プラットフォームで可能とする次世代型ナノメディシンの創製を目指した。ナノメディシンを構成する生体適合性高分子の合成は速やかに完了したが、診断の要となるプローブ部位の構造については検討の必要性があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によりナノメディシンの薬効の事前予測が可能となれば、ナノメディシンの個別化医療につながる。本研究期間中にはナノメディシンの構造最適化までは至らなかったものの、候補となる化学構造は見出し、引き続き検討を行っていく。

研究成果の概要（英文）：This study was aimed at the development of a novel theranostic nanomedicine. For this purpose, we first synthesized biocompatible copolymer of a poly(ethylene glycol) and polylysine through phosgene-free methods. However, further investigation of probe molecules is needed.

研究分野：薬物送達システム

キーワード：高分子 薬物送達システム

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

高分子ミセルなどのナノ粒子はがんに対する薬物送達システムの薬剤キャリアとして研究開発が進められており、申請者もその開発に取り組んできた。このようなナノサイズの医薬品(ナノメディシン)は、その大きさから正常血管の血管壁は通過せず隙間の大きい腫瘍血管からのみ血管外へと漏出していき、リンパ系が未熟な腫瘍組織では漏出したナノメディシンが滞留しやすい(EPR 効果)ため、腫瘍選択的な薬物送達を可能にしていると考えられている(図 1)。しかしながら EPR 効果を利用したナノメディシンは動物実験レベルでは優れた治療効果を示すものの、ヒトの臨床試験では予想されるような治療効果を発揮していないことが近年問題となっている。この理由について、ヒトの腫瘍ではモデル動物に比べ EPR 効果の程度の個体差が大きいため、EPR 効果に基づく治療が有効な患者に限られていることが考えられる。実際、放射性同位体を搭載したナノ粒子を用いたがんのイメージング研究では、がんの部位や患者により集積性が大きく異なることが報告されている(*Clin Cancer Res* 23 (2017), 4190-4202)。すなわち、現行のナノメディシン治療においては、ナノメディシンが適応となる患者の選定ができていないがために見かけ上治療効果を十分に発揮できていないと考えられる。

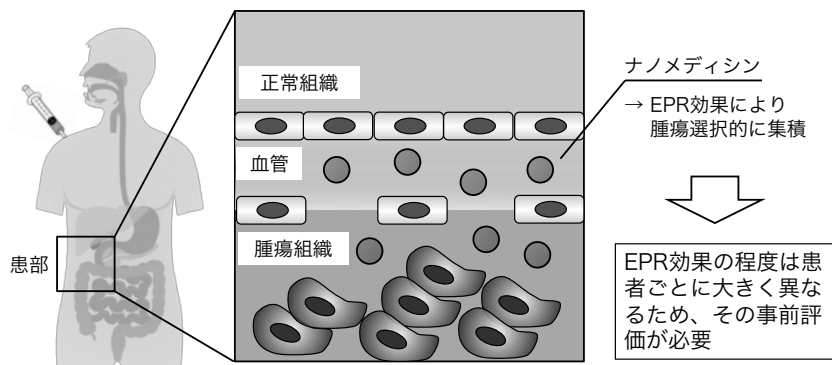


図 1. EPR 効果の概念図と課題点

### 2. 研究の目的

そこで本研究では、ナノメディシンの薬効を事前予測するようなシステムとしてコンパニオン診断と治療を同一プラットフォームで可能とする次世代型ナノメディシンの創製を目指した。具体的には生体適合性を有するブロック共重合体の側鎖にフッ素を含有する MRI プローブ分子を修飾し、水中での自己組織化により高分子ミセルを形成する。高分子ミセルの状態ではミセル内核中での運動性の低下によりプローブ分子由来の  $^{19}\text{F}$ -MRI シグナルは OFF の状態だが、細胞内還元環境にさらされるとプローブ分子が還元と環化反応を経て側鎖より脱離することで、高分子ミセルが崩壊し  $^{19}\text{F}$ -MRI シグナルが ON になる(図 2)。

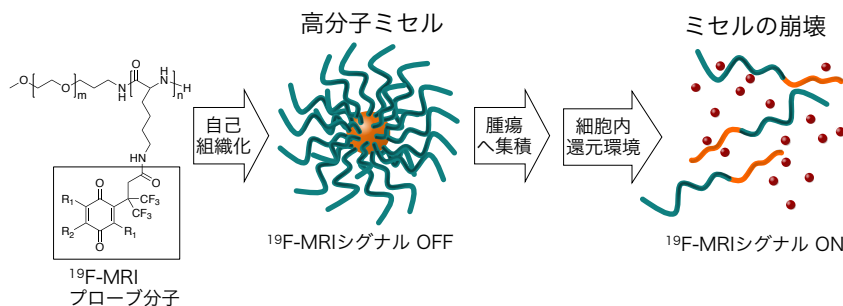


図 2. 本研究で開発を目指したナノメディシンの概念図

### 3. 研究の方法

- (1) 生体適合性高分子の合成: 基盤となる高分子の合成に着手した。ミセルのシェルとしてポリエチレングリコールを採用し、ポリリシンとのブロック共重合体の合成を試みた。
- (2) プローブ分子の合成: フッ素を複数有するプローブ分子の合成を試みた。具体的にはトリフルオロメチル基を導入したヒドロキノン誘導体を設計し、その合成に着手した。

### 4. 研究成果

- (1) 生体適合性高分子の合成: ポリエチレングリコールとポリアミノ酸のブロック共重合体の合成では、ポリエチレングリコールを開始剤としたアミノ酸無水物 NCA の開環重合が汎用されている。しかしながら NCA の合成には毒性の高いホスゲンを利用するため、申請者の所属先では合成が難しいという問題が生じた。そこで NCA の代替品として注目を集めている、活性ウレタン誘導体を用いたポリアミノ酸の重合を採用することとした。まずは側鎖アミノ基を Z 基で

保護したリシンに対し、アセトニトリル中でテトラブチルアンモニウムヒドロキシドを作用させた後、炭酸ジフェニルを加えることで、ウレタン誘導体を合成した。このウレタン誘導体と末端にアミノ基を有するポリエチレングリコール(分子量 10,000)を DMAc 中 60°Cで重合した後、Z基を脱保護することでポリエチレングリコールとポリリシンのブロック共重合体を得た。NMRによる分析からポリリシンの重合度は60と算出され、SECによる分析から単峰性であることも確認した。また本事項に関連し、両末端を官能基化したポリエチレングリコールの新たな合成法についても検討した。こちらは引き続き検討していく予定である。

(2) プローブ分子の合成: はじめにヒドロキノン骨格にトリフルオロメチル基を導入した後、アルキル鎖を導入したプローブ分子を設計した。トリフルオロメチル基の導入は滞りなく進行したが、その後の脱保護およびアルキル鎖の導入は種々の条件を試したがうまくいかなかった。トリフルオロメチル基の電子求引性が影響していると思われたので、ヒドロキノン骨格にトリフルオロメチル基を導入するのではなく、アルキル鎖上にトリフルオロメチル基を導入することとした。新型コロナウイルスの影響で試薬の納入遅延などにより、こちらのプローブ分子の合成は検討しきれないため、引き続き検討していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ueki Ryosuke, Uchida Satoshi, Kanda Naoto, Yamada Naoki, Ueki Ayaka, Akiyama Momoko, Toh Kazuko, Cabral Horacio, Sando Shinsuke	4. 巻 6
2. 論文標題 A chemically unmodified agonistic DNA with growth factor functionality for in vivo therapeutic application	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eaay2801
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/sciadv.aay2801	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takemoto Hiroyasu, Inaba Takanori, Nomoto Takahiro, Matsui Makoto, Liu Xiaomeng, Toyoda Masahiro, Honda Yuto, Taniwaki Kaori, Yamada Naoki, Kim Junhyun, Tomoda Keishiro, Nishiyama Nobuhiro	4. 巻 235
2. 論文標題 Polymeric modification of gemcitabine via cyclic acetal linkage for enhanced anticancer potency with negligible side effects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 119804 ~ 119804
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.biomaterials.2020.119804	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------