

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：32653

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K20172

研究課題名（和文）細胞に対する機械振動の付与による抗がん剤の薬効の向上

研究課題名（英文）Improving the efficacy of anticancer drugs by applying mechanical vibration to cells

研究代表者

今城 哉裕（Imashiro, Chikahiro）

東京女子医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：10866635

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）：この研究は機械振動によるメカノセラピーを用いて、抗がん剤の薬効を向上する新しいDDSの開発を目指しました。がん細胞の罹患部のみ振動を付与することで薬効の向上を目指しました。kHz帯の線形機械振動を細胞に照射可能なデバイスを開発し、このデバイスを用いて特定の機械振動によって抗がん剤のマイトマイシンCによる細胞死の割合が有意に上昇することを明らかにしました。また、細胞死は機械振動単体では発生しないことを確認しました。さらに、マイトマイシンCを代謝する酵素の量が機械振動によって上昇することを確認しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究成果は、機械振動によるメカノセラピーを用いた新しい抗がん剤のデリバリーシステム（DDS）の開発への可能性を示唆している。機械振動によって抗がん剤の薬効が向上するというコンセプトが実証され、特定の機械振動によって抗がん剤であるマイトマイシンCによって誘引される細胞死の割合が上昇することが明らかになった。この成果には、がん治療におけるDDSの有効性を高め、副作用を減らすことが期待できる社会的意義がある。また、機械振動を用いることで、あらゆる薬剤のDDSの開発の可能性を示唆しており、学術的意義も高い。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to develop a new DDS to improve the efficacy of anticancer drugs using mechanotherapy with mechanical vibration. We aimed to improve drug efficacy by applying vibrations only to the affected areas of cancer cells. We developed a device that can irradiate cells with linear mechanical vibrations in the kHz band, and using this device, we found that specific mechanical vibrations significantly increased the rate of cell death caused by the anticancer drug mitomycin C. We also confirmed that cell death does not occur by mechanical vibration alone. Furthermore, we confirmed that the amount of enzymes that metabolize mitomycin C is increased by mechanical vibration.

研究分野：音響工学

キーワード：がん治療 メカノトランスダクション 超音波

1. 研究開始当初の背景

医療の目覚ましい発展により、多くの病気の治療法が開発されている。その一方で、1981年以降、がんは我が国における死因の第1位である。これに伴い、がんの3大療法である手術、化学、および放射線療法がそれぞれ発展してきた。しかし、いずれの治療法も高い侵襲性や強い副作用が課題である。これを受けて、最近では抗がん剤を患部に対して優先的に届けるドラッグデリバリーシステム(DDS)が開発されてきたが、現状では患部のみに効率的に薬剤を届けることは困難である。

副作用を懸念して、医薬品の代わりに機械的な刺激を用いて細胞の機能を制御するメカノトランスダクションによる治療(メカノセラピー)[Naruse, et al., J. Smooth Muscle Res., 2018]が検討されている。一般的なメカノセラピーでは、骨折治療や創傷治癒の促進が行われている。現状では、がんの治療への応用には至っていないが、がん細胞に対するメカノトランスダクションの研究は盛んであり、がん細胞が機械刺激に応答して生理学的な反応を起こすことが明らかになっている[Lee, et al., ACS Bio mater Sci Eng. 2019]。

そこで申請者は、メカノセラピーと抗がん剤の投薬医療を組み合わせた治療法を提案する。投薬後に患部へ機械刺激を付与することで、患部における抗がん剤の薬効が向上すると考えられる。これにより、必要な投薬量が減少し、副作用を抑制することができると考えられる。こうして、申請者は「細胞への機械刺激の付与による抗がん剤の薬効の制御は可能か?」という、学術的「問い」に到達した。

2. 研究の目的

上記の「問い」に答える例として、本研究では機械刺激として機械振動を用いる。機械振動によるメカノセラピーは実用化されており、機械刺激を患部のみに付与することも可能である。そこで、In vitroにおいて細胞への機械振動の付与により抗がん剤の薬効を向上させることを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

研究の目的で述べた目的を達成するために、培養中の細胞に水平振動刺激を付与する装置を製作することとした。この装置はベース、積層圧電アクチュエータ、樹脂プレート、細胞培養チャンバ、ねじから構成される。積層圧電アクチュエータははめあいにより固定されている。積層型アクチュエータに交流電圧を印加すると長手方向に伸縮を繰り返し、細胞培養チャンバに周期的な力が加わることで、細胞培養チャンバが治具上で摺動し、細胞に一樣な水平振動刺激が付与される。本研究では、積層圧電アクチュエータを用いて周波数7 kHzで細胞(ヒト類表皮癌細胞A431)を加振した。

細胞実験の手順を図1に示す。まず、2つの細胞培養チャンバに細胞懸濁液をそれぞれ加えた。つぎに、細胞を培養面に接着させるためにCO₂インキュベータ内(温度:37.0℃,湿度:100%,CO₂濃度:5%)で48時間静置した。静置後、細胞培養チャンバをCO₂インキュベータから取り出したのち、培地を除去し、細胞培養チャンバ内をPBSで2回洗浄した。そして、抗がん剤であるマイトマイシンC(MMC)を含む培地を加えた。ここで、MMC濃度は2.5 μg/mLになるように調整した。その後、一方は細胞培養チャンバを振動付与装置に設置し、CO₂インキュベータ内で振動刺激を24時間付与した。他方は細胞培養チャンバを加振せず、インキュベータ内で24時間静置した。実験後に細胞数及び死細胞率を測定した。さらに、細胞のグルコース代謝を定量化した。

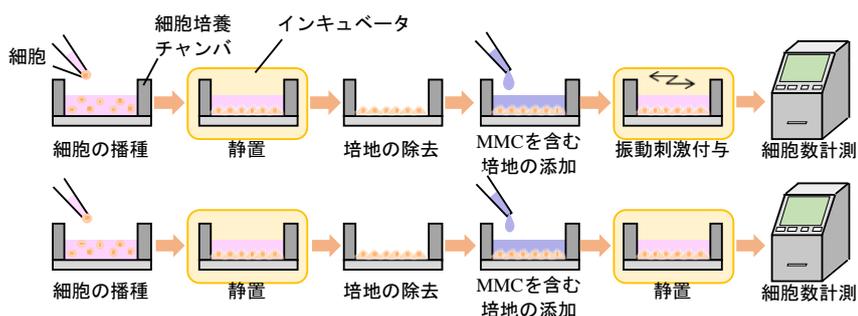


図1. 細胞実験の流れ

4. 研究成果

“3. 研究の方法” に記した手順で実験を行うことで得た結果と考察を記す。

まず、実験後の細胞数をそれぞれの条件において比較する。この結果を図2に示す。さらに、図3には死細胞率の比較結果を示す。図に示すように、細胞数に変化がないものの死細胞率には統計的優位な差が出たことをt検定により確認した。

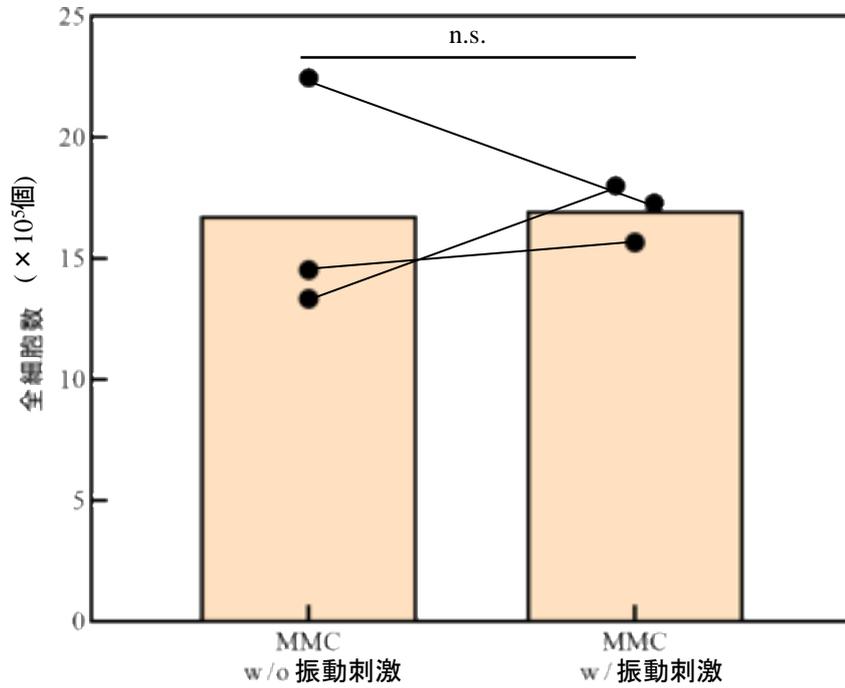


図2. 細胞数の比較

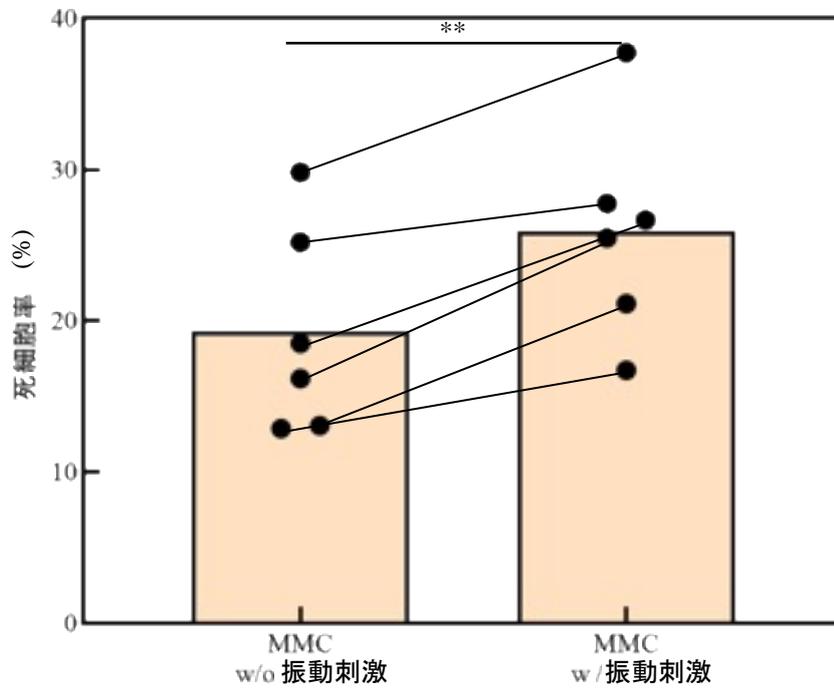


図3. 死細胞率の比較

振動刺激によって抗がん剤の薬効が向上することが示唆された。グルコース代謝を評価することで薬効向上のメカニズムの解明を目指した。この結果を図4に示す。この結果、有意差は出していないもののグルコースの消費量が上昇傾向にあることがわかった。今後の研究で実験数を増やすことでグルコース消費量に及ぼす影響を確認する必要があるが、振動刺激によって細胞の代謝が上昇した可能性があると考えられる。さらに、振動によって培地内に流動が発生したことによって薬剤が効率的に細胞に届いた可能性もある。

すなわち、本研究の成果として、培養表面への水平の振動を付与することで接着性細胞であるA431へのMMCの薬効を向上できることを明らかにし、そのメカニズムが振動刺激によるグルコース代謝の向上にある可能性を見出した。本研究を通じて開発した装置を通じて今後もメカニズムの解明やその他の細胞種や薬剤を用いた検討を行えることを明らかにした。

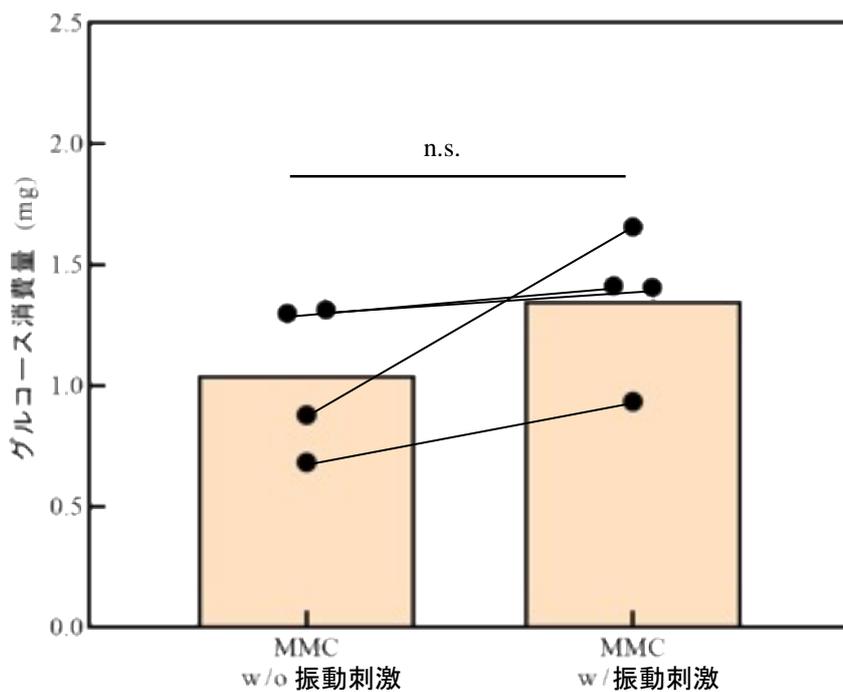


図4. グルコース消費量の比較

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 IMASHIRO Chikahiro, IDA Yuta, MIYATA Shogo, KOMOTORI Jun	4. 巻 70
2. 論文標題 Titanium Culture Vessel Capable of Controlling Culture Temperature for Evaluation of Cell Thermotolerance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Society of Materials Science, Japan	6. 最初と最後の頁 479 ~ 485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2472/jsms.70.479	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 -

1. 著者名 Imashiro Chikahiro, Takeshita Haruka, Morikura Takashi, Miyata Shogo, Takemura Kenjiro, Komotori Jun	4. 巻 11
2. 論文標題 Development of accurate temperature regulation culture system with metallic culture vessel demonstrates different thermal cytotoxicity in cancer and normal cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-00908-0	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 Imashiro Chikahiro, Ida Yuta, Miyata Shogo, Komotori Jun	4. 巻 63
2. 論文標題 Titanium Culture Vessel Capable of Controlling Culture Temperature for Evaluation of Cell Thermotolerance	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 MATERIALS TRANSACTIONS	6. 最初と最後の頁 373 ~ 378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2320/matertrans.MT-Z2021018	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 -

1. 著者名 今城哉裕・井田雄太・宮田昌悟・小茂鳥潤	4. 巻 70
2. 論文標題 細胞の熱耐性の検討に資する温度制御可能なチタン製培養装置の開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 材料	6. 最初と最後の頁 479-485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 今城哉裕, Yangyan Kin, 羽山元晶, Lyuwei Fan, 坂口勝久, 梅津信二郎, 小茂鳥潤
2. 発表標題 細胞の熱耐性の検討に資する温度勾配を呈する金属製培養器の開発
3. 学会等名 日本金属学会2022年春季大会
4. 発表年 2021年～2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京女子医科大学 業績ページ https://gyoseki.twmu.ac.jp/twmhp/KgApp?resId=S037367

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
---------	---------