

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：12608

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K18064

研究課題名(和文) NAFLD/NASH治療に向けた有機-無機ハイブリッド核酸送達システムの開発

研究課題名(英文) Development of Organic-Inorganic Hybrid Nucleic Acid Delivery System Toward the NAFLD/NASH Treatment

研究代表者

中川 泰宏 (Nakagawa, Yasuhiro)

東京工業大学・物質理工学院・助教

研究者番号：90831264

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)/非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は先進国における患者数増加が報告されており、進行すると肝硬変を誘導する基礎疾患である。優れた核酸担持能を有する中空水酸アパタイト(HAp)ナノ粒子を中空状に加工し、肝実質細胞特異性のあるガラクトースポリマーで被覆し、ガラクトースポリマーの肝実質細胞特異性とHApの核酸担持・エンドソーム脱出能を両立した核酸医薬送達キャリアを作製できると考えた。具体的には、肝細胞に特異的に吸着・貪食されるガラクトースポリマーを粒径200nm程度の中空HApナノ粒子に修飾することで、核酸医薬の肝実質細胞への送達を目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、優れた核酸担持容量・核酸保護機能・エンドソーム脱出機能を持った中空ナノHAp、生体適合・肝細胞送達ブロックとHAp吸着ブロックからなるジブロック共重合体をそれぞれ設計した。これらの複合体に、NASHの治療に向けたIL-11 siRNAを搭載することで、効果的なNASH治療法の開発を目指す。本研究の独自性はナノスケールで形態が制御されたHAp中空ナノ粒子の設計と、高分子材料を用いたHAp表面の機能化技術である。

研究成果の概要(英文)：Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)/Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) are underlying diseases inducing cirrhosis of the liver, with an increase in patient numbers reported in developed countries. We hypothesize that it's possible to create a nucleic acid drug delivery carrier that combines the liver parenchymal cell specificity of a galactose polymer with the nucleic acid carrying and endosomal escape abilities of hollow hydroxyapatite (HAp) nanoparticles. Specifically, we aim to deliver nucleic acid medicine to liver parenchymal cells by modifying hollow HAp nanoparticles, which are about 200nm in size, with a galactose polymer that is specifically adsorbed and ingested by liver cells.

研究分野：生体材料

キーワード：水酸アパタイト DDS 高分子 NASH

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)/非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は先進国における患者数増加が報告されており、進行すると肝硬変や肝臓がんを誘導する基礎疾患である。核酸医薬を用いた効果的 NAFLD/NASH 治療法の開発が期待されるが、現段階で十分な量の核酸医薬を肝実質細胞へと送達する技術は存在しない。肝臓に対する核酸送達担体として、肝実質細胞に特異的に取り込まれるガラクトース担持高分子材料が使用されているが、核酸の安定化が不十分である。そこで申請者は、優れた核酸担持・エンドソーム脱出能を有する中空水酸アパタイト(HAp)ナノ粒子を、肝実質細胞特異性のあるガラクトースポリマーで被覆することで、ガラクトースポリマーの肝実質細胞特異性と HAp の核酸担持・エンドソーム脱出能を両立した核酸医薬送達キャリアを作製できると考えた。

2. 研究の目的

優れた核酸担持容量・核酸保護機能・エンドソーム脱出機能を持った中空 HAp ナノ粒子、生体適合・肝細胞送達セグメントと HAp 吸着セグメントからなるジブロック共重合体をそれぞれ設計した。これらの複合体に、NASH の治療に向けた siRNA を搭載することで、効果的な NASH 治療法の開発を目指す。本研究の技術的目的はナノスケールで形態が制御された中空 HAp ナノ粒子の設計と、高分子材料を用いた HAp 表面の機能化技術である。

3. 研究の方法

まず、中空 HAp ナノ粒子の鑄型となる炭素ナノ球を、グルコースを用いた水熱合成法にて合成した。グルコース濃度、反応温度、反応時間が作製される炭素球の形態や粒径に与える影響を検討した。粒径 200 nm - 5 μ m の範囲で炭素球を作製し、複数の大きさで中空 HAp ナノ粒子を作製することを検討した。次に、作製した鑄型炭素球表面に HAp を析出させ、鑄型炭素球を燃焼させることで中空 HAp ナノ粒子を作製した。鑄型炭素球をリン酸水素ニアンモニウム水溶液に含浸後、塩化カルシウム水溶液に含浸させることで、炭素球表面に HAp を析出させた。精製後、鑄型炭素球を燃焼させることで中空 HAp ナノ粒子を作製した。

次に、可逆的付加開裂連鎖移動(RAFT)重合によって作製したリン酸(HAp 表面吸着)担持ブロックからなる高分子の HAp 表面への吸着量を評価した。同様に、中空 HAp ナノ粒子と siRNA を適切な比で水中混合することで、siRNA の中空 HAp 搭載量を検討した。

4. 研究成果

水熱法による炭素級の合成に関して、グルコース濃度と塩化カルシウム濃度を調節することによって、様々な粒径(0.5 - 5 μ m)の炭素球を合成することに成功した。グルコース・塩化カルシウム濃度に依存して粒径が大きくなる傾向を得た。(図 1)

次に、作製した鑄型炭素球表面に HAp を析出させ、鑄型炭素球を燃焼させることで中空 HAp ナノ粒子を作製した(図 2)。鑄型炭素球をリン酸水素ニアンモニウム水溶液に含浸後、塩化カルシウム水溶液に含浸させることで、炭素球表面に HAp を析出させた。特に、グルコース濃度:1100 mM, 塩化カルシウム濃度:1000 mM の条件、グルコース濃度:110 mM, 塩化カルシウム濃度:100 mM の条件で作製した炭素球を用いて作製した中空 HAp ナノ粒子の SEM 像を載せる。(図 2)

次に、作製した複数の重合度を持つポリリン酸ポリマー(PP20, PP50; それぞれポリリン酸の重合度)の吸着試験を行った結果、どちらの高分子も中空 HAp に吸着することが確認された。Langmuir の吸着等温線モデルをあてはめると、重合度が小さいリン酸ポリマーのほうが高い吸着定数・多い吸着の最大容量を示した。(図 3)

同様に、siRNA の吸着試験を行った結果、siRNA 濃度が 100 μ g/mL の時の単位質量あたりの siRNA 吸着量は 3.94 μ g/mg であった。Langmuir の吸着等温線モデルを当てはめると、siRNA の最大容量は 1.56 mg/m² であった。(図 4)

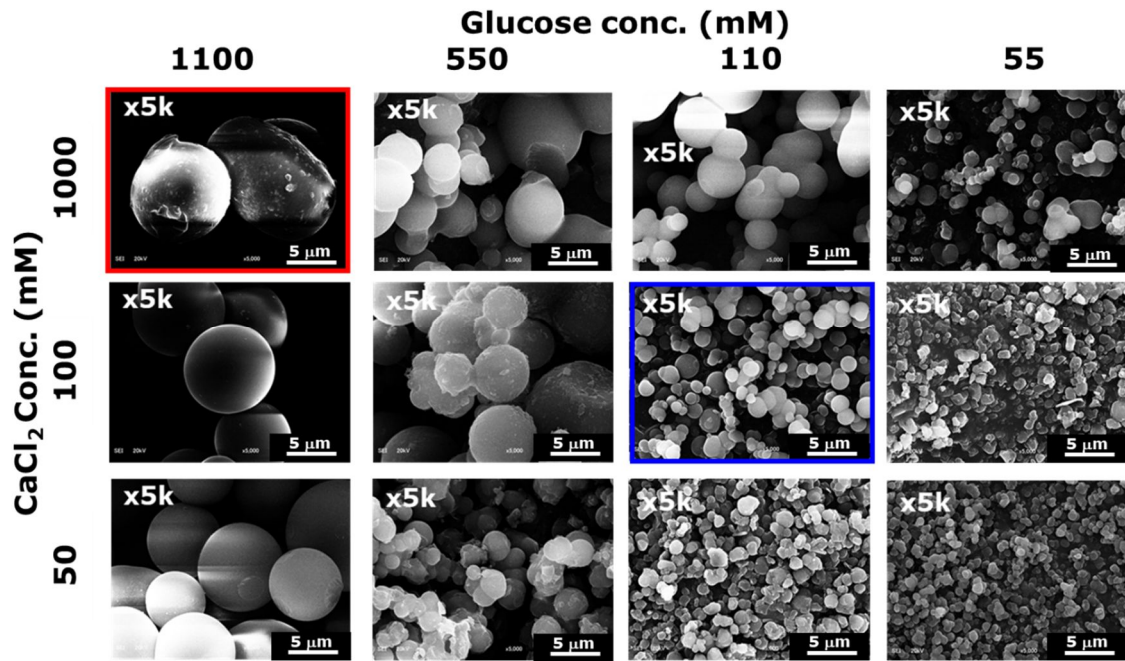


図1 鋳型炭素球の粒径制御

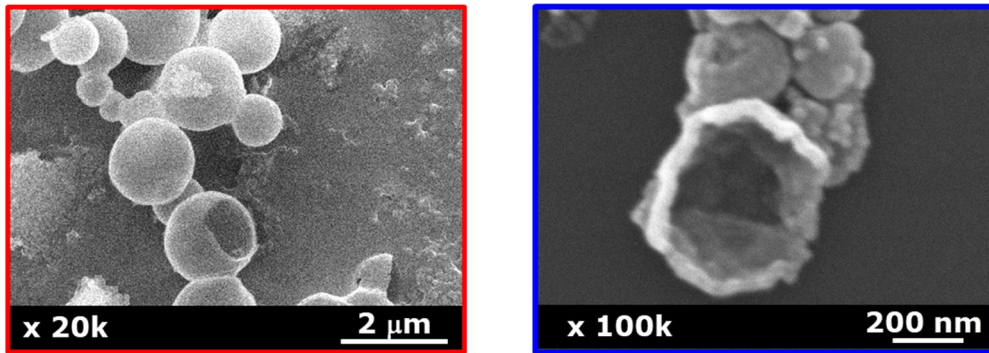


図2 異なる鋳型炭素球を用いて作製した水酸アパタイト中空粒子(左; グルコース濃度:1100 mM, 塩化カルシウム濃度:1000 mM、右; グルコース濃度:110 mM, 塩化カルシウム濃度:100 mM にて作製)

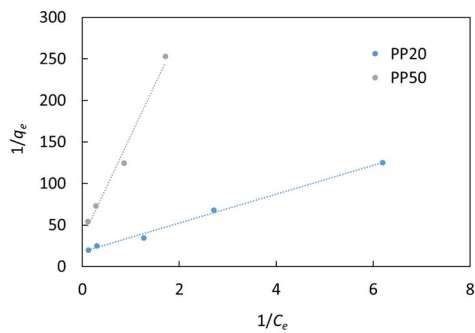


図3 HAp 吸着ポリマーの吸着等温線

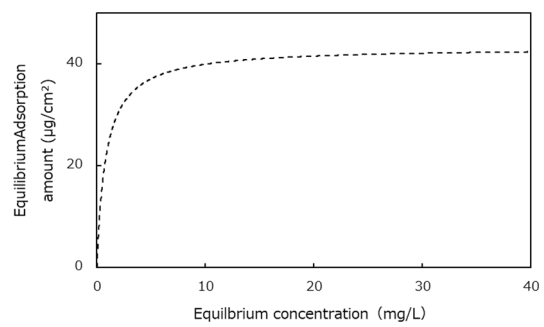


図4 siRNA の吸着等温線

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Irawan Vincent, Kajiwara Daichi, Nakagawa Yasuhiro, Ikoma Toshiyuki	4. 巻 291
2. 論文標題 Fabrication of mechanically robust bilayer membranes of hydroxyapatite/collagen composites	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materials Letters	6. 最初と最後の頁 129514 ~ 129514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.matlet.2021.129514	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 該当する

1. 著者名 Agarwal Tarun, Chiesa Irene, Presutti Dario, Irawan Vincent, Vajanthri Kiran Yellappa, Costantini Marco, Nakagawa Yasuhiro, Tan Sheri-Ann, Makvandi Pooyan, Zare Ehsan Nazarzadeh, Sharifi Esmaeel, De Maria Carmelo, Ikoma Toshiyuki, Maiti Tapas Kumar	4. 巻 123
2. 論文標題 Recent advances in bioprinting technologies for engineering different cartilage-based tissues	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materials Science and Engineering: C	6. 最初と最後の頁 112005 ~ 112005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msec.2021.112005	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 Hamano Ryohei, Nakagawa Yasuhiro, Irawan Vincent, Ikoma Toshiyuki	4. 巻 25
2. 論文標題 Mechanical anisotropy and fracture mode of binder jetting 3D printed calcium sulfate moldings	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Applied Materials Today	6. 最初と最後の頁 101160 ~ 101160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.apmt.2021.101160	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 Nakagawa Yasuhiro, Lee Jeonggyu, Liu Yihua, Abbasi Saed, Hong Taehun, Cabral Horacio, Uchida Satoshi, Ebara Mitsuhiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Microglial Immunoregulation by Apoptotic Cellular Membrane Mimetic Polymeric Particles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Macro Letters	6. 最初と最後の頁 270 ~ 275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmacrolett.1c00643	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 Tachihara Yoshihiro, Nakagawa Yasuhiro, Miyazaki Takuya, Anraku Yasutaka, Cabral Horacio	4. 巻 -
2. 論文標題 Mechanically interlocked molecular architectures of valinomycin as cancer targeted prodrugs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nano Select	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nano.202100368	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 Takahashi Ken, Nakagawa Yasuhiro, Sato Yu, Wakita Ryo, Shigeru Maeda, Ikoma Toshiyuki	4. 巻 78
2. 論文標題 pH-responsive release of anesthetic lidocaine derivative QX-OH from mesoporous silica nanoparticles mediated by ester bonds	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Drug Delivery Science and Technology	6. 最初と最後の頁 103977 ~ 103977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jddst.2022.103977	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 P. Myrofora, M.Fotios, C. Pengwen, V. Chrysovalantis, N. Yasuhiro, M. John D., H. Tetsuro, H. Hiroko, D. Philippos, P. Chryso, S. Rekha, S.Andreas, M. Christina, F. Shigeto, G. Paraskevi, P. Panagiotis, P. Petri Ch., K. Laura, C. Paul, I. Genichiro, K. Motohiro, K. Kazunori, C.Horacio, Stylianopoulos Triantafyllos	4. 巻 13
2. 論文標題 Polymeric micelles effectively reprogram the tumor microenvironment to potentiate nano-immunotherapy in mouse breast cancer models	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-34744-1	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 該当する

1. 著者名 Aida Yuta, Nakagawa Yasuhiro, Kishi Tetsuo, Ikoma Toshiyuki	4. 巻 18
2. 論文標題 Optical Absorption Spectra of Star-Shaped Au?Ag Nanoparticles by Discrete Dipole Approximation Calculation Considering Highly Symmetrical Models	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Plasmonics	6. 最初と最後の頁 299 ~ 310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11468-022-01764-y	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24件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 12件）

1. 発表者名 佐藤 耀敬, 中川 泰宏, 武田 博明, 生駒 俊之
2. 発表標題 溶融冷却法による SrMg ₂ (PO ₄) ₂ : Eu(II)の単結晶作製と構造解析
3. 学会等名 日本セラミックス協会 2022年年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 戸田 陽子, 中川 泰宏, 生駒 俊之
2. 発表標題 グルコン酸カルシウムを用いた球状水酸アパタイト粒子の作製
3. 学会等名 日本セラミックス協会 2022年年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中川 泰宏, 石栄 智貴, 生駒 俊之
2. 発表標題 表面改質 NASICON 型リン酸ハフニウムの合成と放射線増感剤への応用
3. 学会等名 日本セラミックス協会 2022年年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuhan Liu, Yasuhiro Nakagawa, Toshiyuki Ikoma
2. 発表標題 Characteristics of Hydroxyapatite Microparticles Bound with Virus Capture Polymer
3. 学会等名 つくば医工連携フォーラム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 會田 雄大, 中川 泰宏, 生駒 俊之
2. 発表標題 光熱治療へむけた星形 Au-Ag ナノ粒子の形態と光応答性の評価
3. 学会等名 つくば医工連携フォーラム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石栄 智貴, 中川 泰宏, 生駒 俊之
2. 発表標題 がんの放射線治療のための標的指向性リン酸ハフニウムナノ粒子の作製
3. 学会等名 つくば医工連携フォーラム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中川 泰宏, 松本 健太, 生駒 俊之
2. 発表標題 がんセラノスティクスに向けた Bi(III) /Eu(III) 置換水酸アパタイトナノ結晶の作製
3. 学会等名 つくば医工連携フォーラム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中川 泰宏, 松本 健太, 生駒 俊之
2. 発表標題 セラノスティクス実現に向けたBi(III)とEu(III)を置換した水酸アパタイトナノ結晶の作製
3. 学会等名 第28回次世代医工学研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中川 泰宏, 松本 健太, 生駒 俊之
2. 発表標題 セラノスティクス実現に向けたBi(III)とEu(III)を置換した水酸アパタイトナノ結晶の作製
3. 学会等名 公益社団法人日本セラミックス協会 第34回秋季シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古庄 陵真, 中川 泰宏, 生駒 俊之
2. 発表標題 アミノ基修飾した水酸アパタイトナノ結晶の合成
3. 学会等名 公益社団法人日本セラミックス協会 第34回秋季シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤 耀敬, 中川 泰宏, 生駒 俊之
2. 発表標題 Eu添加量によるSrMg ₂ (PO ₄) ₂ : Eu(II)の発光特性の変化
3. 学会等名 公益社団法人日本セラミックス協会 第34回秋季シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸田 陽子, 中川 泰宏, 生駒 俊之
2. 発表標題 グルコン酸カルシウムを用いた中空アパタイト粒子の作製
3. 学会等名 公益社団法人日本セラミックス協会 第34回秋季シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Elenna Fariel, Yasuhiro Nakagawa, and Toshiyuki Ikoma
2. 発表標題 Gamma-ray Irradiation as a Novel Crosslinking Method for Collagen: A Study on Dose Dependent Effect for Collagen Membrane and its Crosslinking Mechanism
3. 学会等名 MATERIALS RESEARCH MEETING 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Gerardo Martin III Quindoza, Yasuhiro Nakagawa, and Toshiyuki Ikoma
2. 発表標題 Preparation of Bi:Ln co-substituted Hydroxyapatite Nanocrystals via Hydrothermal Method for Cancer Theranostic Applications Preparation of Bi:Ln co-substituted Hydroxyapatite Nanocrystals via Hydrothermal Method for Cancer Theranostic Applications
3. 学会等名 MATERIALS RESEARCH MEETING 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aida Yuta, Yasuhiro Nakagawa, and Toshiyuki Ikoma
2. 発表標題 Application of silica-coated star-shaped Au-Ag nanoparticles modified with azo compounds to DDS
3. 学会等名 MATERIALS RESEARCH MEETING 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuhiro Nakagawa, Kenta Matsumoto, and Toshiyuki Ikoma.
2. 発表標題 Surface Engineered Bi(III) and Eu(III) Co doped Hydroxyapatite Nanocrystals for Cancer Theranostics
3. 学会等名 MATERIALS RESEARCH MEETING 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuhiro Nakagawa, Kenta Matsumoto, and Toshiyuki Ikoma.
2. 発表標題 Bi(III) and Eu(III) Co-doped Hydroxyapatite Nanocrystals for Gamma-ray Based Cancer Theranostics
3. 学会等名 第8回アジアバイオマテリアル学会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoto Sakimura, Ryohei Hamano, Yasuhiro Nakagawa, and Toshiyuki Ikoma
2. 発表標題 Strength improvement by alumina slurry impregnation method of alumina sintered body manufactured by 3D printer
3. 学会等名 The Twelfth International Conference on the Science and Technology for Advanced Ceramics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryota Taguchi, Naoto Sakimura, Ryohei Hamano, Yasuhiro Nakagawa, and Toshiyuki Ikoma.
2. 発表標題 Mechanical properties of 3D printed alumina by slurry infiltration using metal ions
3. 学会等名 The Twelfth International Conference on the Science and Technology for Advanced Ceramics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuhan Liu, Yasuhiro Nakagawa, and Toshiyuki Ikoma
2. 発表標題 Interfacial Interaction between Phosphate-Based Polymers and Silver-Hydroxyapatite Microparticles
3. 学会等名 The Twelfth International Conference on the Science and Technology for Advanced Ceramics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoki Ishie, Yasuhiro Nakagawa, and Toshiyuki Ikoma.
2. 発表標題 Effects of hafnium phosphate compounds on cells in radiation therapy
3. 学会等名 The Twelfth International Conference on the Science and Technology for Advanced Ceramics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuta Aida, Yasuhiro Nakagawa, Masayuki Kyomoto, and Toshiyuki Ikoma.
2. 発表標題 Study on the Morphological Control of Silver Nanoparticles on the Surface of Hydroxyapatite Particles
3. 学会等名 The Twelfth International Conference on the Science and Technology for Advanced Ceramics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tahun Hong, Takuya Miyazaki, Kazunori Igarashi, Chen Pengwen, Keita Masuda, Yasuhiro Nakagawa, Yu Matsumoto, Tatsuya Yamasoba, and Horacio Cabral.
2. 発表標題 Phosphorylcholine-installed polymers target pancreatic tumors through their exacerbated lipid metabolism
3. 学会等名 The Twelfth International Conference on the Science and Technology for Advanced Ceramics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuhiro Nakagawa, Sakurako Nishikori, Koji Moriya, Toshiaki Tanaka, and Toshiyuki Ikoma.
2. 発表標題 Synthesis and characterization of Hydroxyapatite Hollow Nanoparticles for DNA Delivery Vehicles
3. 学会等名 The Twelfth International Conference on the Science and Technology for Advanced Ceramics (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔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
---------	---------