

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19906

研究課題名（和文）癌ナノ医療の本質とは何か？

研究課題名（英文）What is essentiality of cancer nanomedicine

研究代表者

小松 直樹（Komatsu, Naoki）

京都大学・人間・環境学研究科・教授

研究者番号：30253008

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：各種炭化ホウ素ナノ粒子を親水性高分子であるポリグリセロールで被覆し、これを担癌マウスの尾静脈から注射し、腫瘍臓器と腫瘍、血液のホウ素（質量数10）の濃度を、迅速ガンマ線測定装置により測定した。その結果、構造や物性などに依存した非常に顕著な効果が見られた。特に、腫瘍中のホウ素（質量数10）の濃度は、そのまま、中性子線照射後の腫瘍成長抑制効果（薬効）に反映されることも明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍を標的とする薬物送達システム（drug delivery system）において、送達効率の向上は、非常に重要である。その中で、送達物質の構造や物性の影響がいかに大きいかについて明らかにした本研究の意義は、非常に大きい。また、長年、社会問題となっている癌の治療にも新たな考えを提供することとなり、その解決に大きく貢献することになると確信する。

研究成果の概要（英文）：First, we prepared boron carbide nanoparticles with various structures and properties which are functionalized with polyglycerol. Second, we applied this materials intravenously to cancered mice from tail vein. After a few days later, we picked up the organs, tumor and blood, and determined the concentrations of boron-10 by prompt gamma ray analyses. As a result, we found that the boron-10 accumulation in tumor is found to be consistent with the suppression of the tumor growth.

研究分野：ナノ材料化学

キーワード：ナノ医療 癌 ナノ粒子

1. 研究開始当初の背景

ナノ粒子を用いた癌を標的とする治療法、診断法の開発は、ナノ医療の核心であり、近年、最も注目を集めてきた。ここでは、ナノ粒子に抗癌剤が担持されていれば、薬物送達システム (drug delivery system; DDS) として癌の治療に、ナノ粒子が生体中で可視化されれば、造影剤として癌の診断に用いることができ、それらが盛んに検討されてきた。

このような背景において、最近、ナノ粒子の腫瘍への集積について調査した結果が公表され、注目を集めている (S. Wilhelm, W. C. W. Chan et al., *Nat. Rev. Mater.*, 2016)。本総説では、2005 年から 10 年間に発表された関連する 117 報の論文を集計し、生体内に導入されたナノ粒子のうち、腫瘍へ到達した割合 (ナノ粒子送達効率) の中央値が 0.7% であると報告された。ナノ医療の癌治療、診断への大きな期待ゆえ、この低い送達効率は学界に大きな衝撃を与えた。それに加え、ごく最近、ナノ粒子が腫瘍に集積されやすい根拠とされてきた EPR (enhanced permeation and retention) 効果を否定する論文が、先の総説と同じグループから発表され (S. Sindhvani, W. C. W. Chan et al., *Nat. Mater.*, 2020)、癌ナノ医療の有効性に疑義が呈されている。

一方、申請者らは、ダイヤモンドナノ粒子 (ND) を高親水性高分子であるポリグリセロール (PG) で被覆し、蛍光剤 (Cy7) で標識した ND-PG-Cy7 (図 1 a) を合成し、これを担癌マウスに投与し、生体蛍光イメージングを行ったところ、図 1 c に示すように、蛍光ナノ粒子が 1 週間にわたって、腫瘍に選択的に集積していく様子が観察された (F. Yoshino, T. Amano, L. Zhao, N. Komatsu, et al., *Small*, 2019)。解剖後、肝臓や脾臓などの他の臓器への蓄積もほとんどなく、腫瘍への高い選択性が確認された (図 1

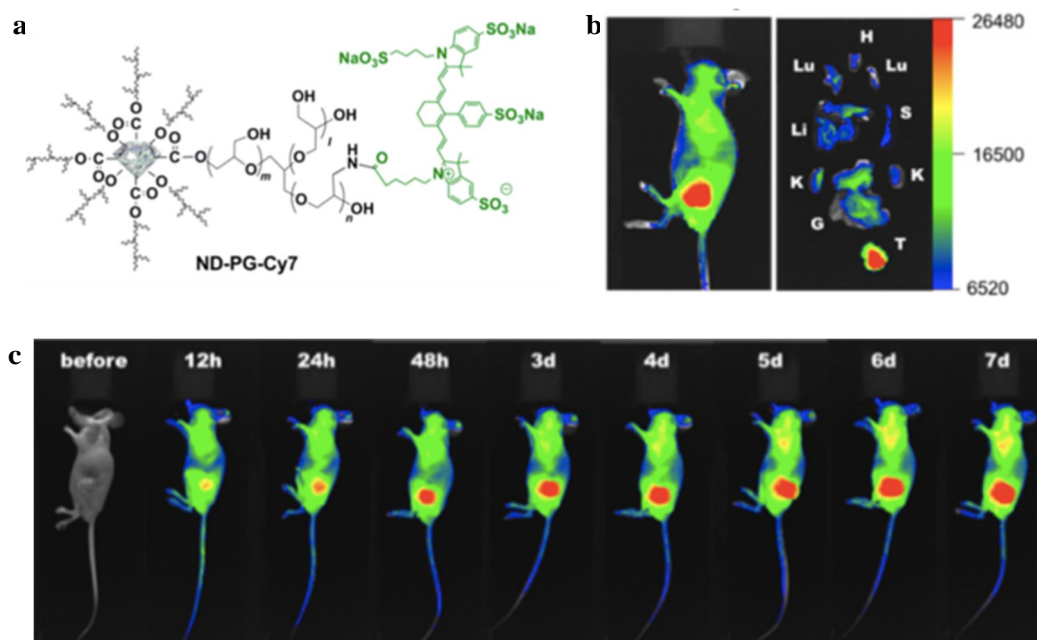


図 1 ND-PG-Cy7 の構造 (a)、腫瘍の蛍光イメージングの in vivo 像 (b 左) と ex vivo 像 (b 右)、腫瘍の蛍光画像の経時変化 (c)

(b) T: 腫瘍, Li: 肝臓, S: 脾臓, K: 腎臓, G: 胃腸, Lu: 肺, H: 脳

b) 以上の結果は、ND-PG-Cy7 が肝臓や脾臓などによる捕捉を巧みに回避するステルス性を有している上に、EPR 効果が有効に機能したために得られたと、申請者らは結論づけた。

2 . 研究の目的

以上の背景を踏まえ、本研究では、前述の癌ナノ医療の混迷した状況を打破するために、「癌ナノ医療の本質とは何か?」、すなわち、もし、EPR 効果が機能しないのであれば、「何がナノ粒子を腫瘍に集積させたのか?」について明らかにすることを目的とし、以下の検討を行った。

3 . 研究の方法

各種炭化ホウ素ナノ粒子を親水性高分子であるポリグリセロールで被覆し、これを担癌マウスの尾静脈から注射し、腫瘍臓器と腫瘍、血液のホウ素(質量数 10)の濃度を、迅速ガンマ線測定装置により測定した。

4 . 研究成果

その結果、構造や物性などに依存した非常に顕著な効果が見られた。特に、腫瘍中のホウ素(質量数 10)の濃度は、そのまま、中性子線照射後の腫瘍成長抑制効果(薬効)に反映されることも明らかにした。

腫瘍を標的とする薬物送達システム (drug delivery system) において、送達効率の向上は、非常に重要である。その中で、送達物資の構造や物性の影響がいかに大きいかについて明らかにした本研究の意義は、非常に大きい。また、長年、社会問題となっている癌の治療にも新たな考えを提供することとなり、将来、その解決に大きく貢献することになると確信する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Wang Yuquan, Reina Giacomo, Kang Heon Gyu, Chen Xiaoxiao, Zou Yajuan, Ishikawa Yoshie, Suzuki Minoru, Komatsu Naoki	4. 巻 18
2. 論文標題 Polyglycerol Functionalized 10B Enriched Boron Carbide Nanoparticle as an Effective Bimodal Anticancer Nanosensitizer for Boron Neutron Capture and Photothermal Therapies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Small	6. 最初と最後の頁 2204044
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/smll.202204044	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 Nishikawa Masahiro, Liu Ming, Yoshikawa Taro, Takeuchi Hidekazu, Matsuno Naoyoshi, Komatsu Naoki	4. 巻 205
2. 論文標題 Thorough elucidation of synthesis and structure of poly(glycerol) functionalized nanodiamonds	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Carbon	6. 最初と最後の頁 463 ~ 474
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.carbon.2023.01.025	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 Komatsu Naoki	4. 巻 56
2. 論文標題 Poly(Glycerol)-Based Biomedical Nanodevices Constructed by Functional Programming on Inorganic Nanoparticles for Cancer Nanomedicine	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Accounts of Chemical Research	6. 最初と最後の頁 106 ~ 116
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.accounts.2c00615	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 Masahiro Nishikawa, Heon Gyu Kang, Yajuan Zou, Hidekazu Takeuchi, Naoyoshi Matsuno, Minoru Suzuki, and Naoki Komatsu	4. 巻 94
2. 論文標題 Conjugation of Phenylboronic Acid Moiety through Multistep Organic Transformations on Nanodiamond Surface for an Anticancer Nanodrug for Boron Neutron Capture Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 2302-2312
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1246/bcsj.20210200	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 Nishikawa Masahiro, Yu Jie, Kang Heon Gyu, Suzuki Minoru, Komatsu Naoki	4. 巻 29
2. 論文標題 Rational Design, Multistep Synthesis and in Vitro Evaluation of Poly(glycerol) Functionalized Nanodiamond Conjugated with Boron 10 Cluster and Active Targeting Moiety for Boron Neutron Capture Therapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 e202302073
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202302073	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 -

〔学会発表〕 計9件(うち招待講演 7件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Yuquan Wang, Giacomo Reina, Heon Gyu Kang, Xiaoxiao Chen, Yoshie Ishikawa, Minoru Suzuki, and Naoki Komatsu
2. 発表標題 Polyglycerol Functionalized 10B Enriched Boron Carbide Nanoparticle as an Effective Bimodal Anticancer Nanosensitizer for Boron Neutron Capture and Photothermal Therapies
3. 学会等名 第18回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuquan Wang, Giacomo Reina, Heon Gyu Kang, Xiaoxiao Chen, Yoshie Ishikawa, Minoru Suzuki, and Naoki Komatsu
2. 発表標題 Polyglycerol Functionalized 10B Enriched Boron Carbide Nanoparticle as an Effective Bimodal Anticancer Nanosensitizer for Boron Neutron Capture and Photothermal Therapies
3. 学会等名 フラーレン・ナノチューブ・グラフェン学会バイオシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小松直樹
2. 発表標題 化学修飾ナノ材料を用いた腫瘍標的セラノスティクス
3. 学会等名 第72回中国四国産学連携化学フォーラム(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoki Komatsu
2. 発表標題 Advanced Carbon Materials for Tumor Targeting Theranostics
3. 学会等名 EMRS Spring Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naoki Komatsu
2. 発表標題 Carbon-Based Nanoparticles for Cancer Theranostics: From Fundamental Chemistry to Advanced Biomedicine
3. 学会等名 New Diamond and Nano Carbons 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小松直樹
2. 発表標題 Nanoparticle-Based Medical Nanodevices for Cancer Nanomedicine
3. 学会等名 IEEE-NMDC (Nanotechnology Materials and Devices Conference) 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小松直樹
2. 発表標題 Tumor eradication by boron neutron capture therapy using 10-boron enriched nanoparticles
3. 学会等名 European Materials Research Society (EMRS) 2023, Fall Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小松直樹
2. 発表標題 Poly(glycerol)-Based Biomedical Nanodevices Constructed by Functional Programming on Inorganic Nanoparticles for Cancer Nanomedicine
3. 学会等名 Global Conference on Nanotechnology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小松直樹
2. 発表標題 Poly(glycerol)-Based Biomedical Nanodevices Constructed by Functional Programming on Inorganic Nanoparticles for Cancer Nanomedicine
3. 学会等名 Nano Rome 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 修飾炭化ホウ素粒子及びそれを含む中性子捕捉療法用薬剤	発明者 小松 直樹、鈴木 実	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-122588	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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