

令和 2 年 9 月 14 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15016

研究課題名(和文) 化学療法、放射線治療、温熱療法を一つにまとめた膵臓癌治療用ナノ粒子の開発

研究課題名(英文) Development of nanoparticles for pancreatic cancer treatment that combine chemotherapy, radiation therapy and hyperthermia

研究代表者

齋藤 高 (Saito, Takashi)

筑波大学・附属病院・医師

研究者番号：70750107

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)：抗癌剤と放射性物質を癌細胞に直接運ぶことで副作用の少ない効率性に優れた治療ができる。ナノ粒子に抗癌剤(ゲムシタビン)を封入し、合成した。抗癌剤であるドキソルビシンと磁性体ナノ粒子及びPNIPAAmを組み合わせたスマートな温熱応答性ナノファイバーを完成させ、癌細胞に対して効率良くアポトーシスを誘導することを明らかにした。物性評価として、動的光散乱法による粒径測定の結果から作成した磁性ナノ粒子が多層構造を有していることおよび6層程度で粒径が飽和することを明らかにした。5minの磁場印加により顕著な殺細胞効果が誘導され、その効果は印加時間及びmf-MNPの濃度依存的に増強されることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗癌剤と放射性物質を癌細胞に直接運ぶことで副作用の少ない効率性に優れた治療ができる。それに加えて、温熱による増感効果も加味することで高い治療効果を実現させることが特色である。がん治療抵抗性を示す膵臓癌への治療を目指し、放射線療法、化学療法、温熱療法の特性を併せ持つナノ粒子を開発し、薬剤の動態、腫瘍への集積性及び安全性を評価した。最終的なドラッグデザインを決定し、細胞を用いた殺細胞効果の検証試験を行った。

研究成果の概要(英文)：By directly delivering the anticancer drug and radioactive substance to the cancer cells, highly efficient treatment with few side effects can be performed. An anticancer drug (gemcitabine) was encapsulated in nanoparticles and synthesized. We have developed a smart thermoresponsive nanofiber that combines anti-cancer drug doxorubicin with magnetic nanoparticles and PNIPAAm, and demonstrated that it efficiently induces apoptosis in cancer cells. As a physical property evaluation, it was clarified from the results of particle size measurement by zeta potential measurement and dynamic light scattering method that the prepared magnetic nanoparticles had a multilayer structure and that the particle size was saturated in about 6 layers. .. It was revealed that a remarkable cell killing effect was induced by applying a magnetic field for 5 min, and the effect was enhanced depending on the application time and the concentration of mf-MNP.

研究分野：放射線治療

キーワード：放射線治療 化学療法 温熱療法 ナノ粒子

1. 研究開始当初の背景

抗癌剤と放射性物質を癌細胞に直接運ぶことで副作用の少ない効率性に優れた治療ができる。それに加えて、温熱による増感効果も加味することで高い治療効果を実現させることが特色である。

2. 研究の目的

がん治療抵抗性を示す膵臓癌への治療を目指し、放射線療法、化学療法、温熱療法の特性を併せ持つナノ粒子を開発し、薬剤の動態、腫瘍への集積性及び安全性を評価し、抗がん剤および磁性体を封入した膵臓癌治療用ナノ粒子の開発を実施した。

3. 研究の方法

数十 nm の粒径を有するナノ粒子を用いる。癌血管の脆弱性、漏出性により、同サイズのナノ粒子は癌細胞に効率的に取り込まれる。また、ナノ粒子に酸化鉄を用いて温度応答性とする。したがって、磁場をかけることで発熱し、封入した物質を容易に離脱させて、癌細胞に直接デリバリーするだけでなく発熱による増感効果も発揮できる。ナノ粒子に抗癌剤(ゲムシタピン)を封入し、合成した。

4. 研究成果

数十 nm の粒径を有する酸化鉄ナノ粒子に、温度応答性ポリマー (N-イソプロピルアクリルアミド: PNIPAAm) をコーティングすることで、温度応答性ナノ粒子を作成した。研究代表者等は、既に抗癌剤であるドキソルビシンと磁性体ナノ粒子及び PNIPAAm を組み合わせたスマートな温熱応答性ナノファイバーを完成させ、それにより癌細胞に対して効率良くアポトーシスを誘導することを明らかにした。所定温度で刺激応答性を有するように調整した PNIPAAm 内部に、膵臓癌の治療に用いられている抗癌剤、ゲムシタピンを封入した。物性評価として、ゼータ電位測定および動的光散乱法による粒径測定の結果から、作成した磁性ナノ粒子が多層構造を有していることおよび 6 層程度で粒径が飽和することを明らかにした。また、交流磁場の印加による粒子内磁性体の発熱挙動について、EASYHEAT (Ambrell Corporation) を用いて調べた結果、印加時間の増加に伴いナノ粒子の温度が 25 から 45 まで上昇した。45 まで到達するのに要した時間はおよそ 4 min だった。次いで、作成したナノ粒子の抗がん剤担持能力を調べた結果、2 層の状態ですら既に約 70% の抗がん剤を担持していることが分かったが、その一方で、4 層から 8 層まで多層化しても担持能力の大きな変化が見られなかった。このことから、内部にしっかりと封入できておらず、粒子の周りに保持されているだけの可能性が高い。最終的なドラッグデザインを決定し、細胞を用いた殺細胞効果の検証試験を行った。具体的には、市販されている鉄磁性ナノ粒子をコアとして、負のチャージを有する PSS(-) (Poly(sodium 4-styrenesulfonate)) と正のチャージを有する PAH(+): Poly(allylamine hydrochloride) を用い layer by layer (LBL) 法にて多層ナノ粒子の合成を行った。ゼータ電位測定および動的光散乱法により正負の重ね合わせが行われ、それに合わせた粒径の増大により、多層化が行われていることが確認できた。また、市販されているゲムシタピン塩酸塩を多層ナノ粒子に含有させ、磁性体と抗癌剤を含有する多機能ナノ粒子 (Multi-functional magnetic nanoparticles: mf-MNP) を合成した。多層化は 3 層から 11 層まで行い、mf-MNP 単独処理による毒性試験から、7 層の mf-MNP を選定しその後の細胞実験に用いた。物質・材料研究機構の実験用交流磁場発生装置 (HotShot) を用い、mf-MNP を 0, 10, 20, 30g/mL の濃度で 24 時間処理した細胞に対し、5, 10, 20 及び 30min 磁場を印加した。その後細胞を回収して、コロニー形成法及び Plate reader を用いて生存細胞割合、死細胞割合及び細胞増殖性を評価した。結果として、わずか 5min の磁場印加により顕著な殺細胞効果が誘導され、その効果は印加時間及び mf-MNP の濃度依存的に増強されることが明らかとなった。今回使用した mf-MNP 内の磁性体の量では、従来から考えられる温熱による殺細胞効果を誘導するのに十分な発熱は起きていないことが想定されるため、今回得られた顕著な増感効果

のメカニズムについて今後解析を進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----