

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860032

研究課題名(和文) -PARCEL：高指向性と安全性を両立する硬度可変型放射線応答性ソフトナノ粒子

研究課題名(英文) gamma-PARCEL

研究代表者

村山 周平 (Shuhei, MURAYAMA)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 分子イメージング診断治療研究部・研究員(任常)

研究者番号：50549649

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：抗がん剤の働きを光刺激や放射線等の外部信号によって制御し、一方、使用するナノ粒子自体は光等の刺激によって、物理的性質を変えて柔らかくし、腎排泄させ、肝機能障害等の副作用を緩和し、高いクオリティ・オブ・ライフを達成するための次世代化学療法ベースとなりうるようなナノ粒子材料を開発し、そのナノ粒子の効率的な腫瘍への集積性の向上化技術について開発に成功した。さらに腎排泄性の向上とは異なるが、より興味深い排出性変化の性質として、腫瘍内からの排出性を制御する性質を与えることにも成功した。

研究成果の概要(英文)：In this study, I have developed novel nano material which could become the base of the next-generation chemotherapy and make high quality of life (QOL). The material could be controlled activity of encapsulated anti-cancer drugs by using external signal, as UV, and gamma-ray. Previously, my nano material containing protein is extracted from urine. However, I found that, the nano particle containing with quantum dot (QD) is concentrated in cancer tissue by intravenous injection. And the electroporation at cancer tissue caused longtime accumulation at tumor tissue of the nano particle.

研究分野：医歯薬学 物理系薬学

キーワード：ソフトナノ粒子 ハードナノ粒子 DDS イメージング 分析化学

1. 研究開始当初の背景

近年では、がんの治療法を初めとする分野でナノ粒子に抗がん剤を内包し、標的の疾患部位へ配送して機能させる DDS 技術が精力的に研究されており、一部は国内での治験が始まっている物もある (Nishiyama, Kataoka et al. Cancer Res., 2003)。DDS では抗がん剤を疾患部位だけで作用させることで副作用を低減させることが期待されていたが、抗がん剤を含むナノ粒子が肝臓で分解され排泄されることで消化管で副作用が生じている。そのため、余剰なナノ粒子が排泄時に肝臓で分解されて抗がん剤を放出しないような、高機能で安全に排出される送達法が渴望されていた。

2. 研究の目的

がんの化学療法では、副作用による苦痛や長期入院など患者の QOL 低下が著しい。ナノ粒子に抗がん剤を内包し疾患部位で徐放する方法が試みられているが、胆汁から消化管に排泄される際、抗がん剤が放出され消化管疾患を引き起こす危険性がある。そこで腎排泄性で高い安全性を実現した硬度可変性の放射線応答性の高指向性ソフトナノ粒子 (γ -PARCEL) を開発することを目指す。

申請者はソフトナノ粒子により抗がん剤を保護したまま腎臓から安全に排出させる独自技術を開発している。このソフトナノ粒子を元に、疾患部位選択性を付与し、抗がん剤を放射線で制御し、光によってソフト粒子化し腎排泄させることで、消化管障害等の副作用を緩和し、高 QOL の化学療法を実現する基盤技術となることを目指す。

3. 研究の方法

ソフトナノ粒子を用いた腫瘍の発見と治療では、生体内組織での放出能と、必要な粒子だけが疾患部位に送達され、余剰な粒子は速やかに抗がん剤を保護したまま体外へ排出されることが必須である。

そのために、

A 疾患を認識して腫瘍近辺にナノ粒子を集めることを目的とした標的指向性の付与、

B 生体内組織で薬剤の放出を達成する放射線応答性、

C 安全な排泄、すなわち血液滞留性と高い腎排泄性の並立のための硬度可変機構、

の3点の達成が必要である。その上でこれらの技術を統合して作ったソフトナノ粒子を用いて

D 高機能プローブの技術を融合して粒子の認識性を向上させた上で、実際にマウス生体内での薬剤放出と、余剰ゲルの腎排泄を確認する。

4. 研究成果

抗がん剤の働きを放射線で制御し、一方ナノ

粒子自体は光によってソフト粒子化し腎排泄させることで消化管障害等の副作用を緩和し、高いクオリティ・オブ・ライフにつながる化学療法を実現する基盤技術となるナノ粒子材料について、効率的な腫瘍近傍への集積技術 (a) 血中滞留技術 (c) を持つナノ粒子と、放射線による放出技術 (b) を持つナノ粒子を開発した。さらに、ナノ粒子の物理的性質を変えて柔らかくし、腎排泄させ、肝機能障害等の副作用を緩和し、高いクオリティ・オブ・ライフを達成するための次世代化学療法のベースとなりうるようなナノ粒子材料について、d) 効率的な腫瘍への集積性の向上化技術について、その開発に成功した。さらに e) 腎排泄性の向上とは異なるが、より興味深い排出性変化の性質として、腫瘍内からの排出性を制御する性質を与えることにも成功した。

c) 血中滞留性の向上: ソフトナノ粒子材料である PARCEL ゲルにソリッドな粒子である量子ドットを包含させたところ、生体内での動態変化し、血中滞留性の向上に成功した。

a) 腫瘍認識能の付与: c) の粒子を担がんマウスに投与したところ、腫瘍への集積が確認できた。

b) 放射線応答性 γ -PARCEL 粒子の調製: 放射線応答性の結合を含む架橋剤を調製し、バルクサイズゲルを調製して、予備実験として放射線応答性の結合を含む化合物を用いてセンチサイズのゲルについて医薬品モデル化合物の放出制御に成功した。この結果をもとに、放射線応答性の結合を持つ X 字型の架橋剤を合成し、放射線応答性ソフトナノ粒子 (γ -PARCEL) を調製し、放射線照射によって内包物の放出を制御することに成功した。

d) 効率的な腫瘍への集積性向上化技術: 昨年開発した、ソフトナノ粒子材料である PARCEL ゲルにソリッドな粒子である量子ドットを包含させたものについて、マウスの尾静脈から投与後に、腫瘍近辺にエレクトロポレーションを行うことで、以前よりも高い腫瘍への集積性を達成した。

e) 腫瘍からの排出性の変化: このエレクトロポレーションの導入によって、以前は、6 時間程度の間は腫瘍に留まっていたものの、24 時間以内には腫瘍から排出されていたマウス腫瘍内への量子ドット内包 PARCEL ナノ粒子の蓄積時間を、48 時間超と今までの 2 倍以上と非常に長時間の間腫瘍に留まらせることに成功した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 10 件)

全て査読あり

11. Takeru Araki, Shuhei Murayama, Kazuteru Usui, Takashi Shimada, Ichio Aoki, Satoru

- Karasawa, " Self-Assembly Behavior of Emissive Urea Benzene Derivatives Enables Heat-Induced Accumulation in Tumor Tissue " *Nano Lett.* 2017, DOI: 10.1021/acs.nanolett.6b05371.
10. Kosuke Morishita, **Shuhei Murayama**, Takeru Araki, Ichio Aoki, Satoru Karasawa, "Thermal- and pH-Dependent Size Variable Radical Nano-particles and Its Water Proton Relaxivity for Metal-free MRI Functional Contrast Agents" *J. Org. Chem.* 2016, **81**, 8351–8362.
 9. Severina Atanasova, Biliana Nikolova, **Shuhei Murayama**, Elena Stoyanova, Iana Tsoneva, Zhivko Zhelev, Ichio Aoki, Rumiana Bakalova, "Electroinduced Delivery of Hydrogel Nanoparticles in Colon 26 Cells, Visualized by Confocal Fluorescence System" *Anticancer Res.* 2016, **36**, 4601-4606.
 8. Yuka Shibata, **Shuhei Murayama**, Takaki Amamoto, Tomofumi Santa, Masaru Kato, "Controlled in-cell release of caspase from photodegradable nanoparticles using the PARCEL method" *Appl. Spectrosc. Rev.*, 2016, **51**, 669-677.
 7. Rumiana Bakalova, Biliana Nikolova, **Shuhei Murayama**, Severina Atanasova, Zhivko Zhelev, Ichio Aoki, Masaru Kato, Iana Tsoneva, Tsuneo Saga. "Passive and electro-assisted delivery of hydrogel nanoparticles in solid tumors, visualized by optical and magnetic resonance imaging in vivo" *Anal. Bioanal. Chem.*, 2016, **408**, 905–914.
 6. **Shuhei Murayama**, Jun-Ichiro Jo, Kazutaka Arai, Fumihiko Nishikido, Rumiana Bakalova, Taiga Yamaya, Tsuneo Saga, Masaru Kato, Ichio Aoki, "γ-PARCEL: Control of Molecular Release Using γ-Rays." *Anal. Chem.*, 2015, **87**, 11625-11629.
 5. Ichio Aoki, Misao Yoneyama, Jun Hirose, Yuzuru Minemoto, Takayoshi Koyama, Daisuke Kokuryo, Rumiana Bakalova, **Shuhei Murayama**, Tsuneo Saga, Sadahito Aoshima, Yukihiro Ishizaka, Kenji Kono, "Thermoactivable polymer-grafted liposomes for low-invasive image-guided chemotherapy" *Translational Res.*, 2015, **166**, 660-673.
 4. Rumiana Bakalova, Zhivko Zhelev, Biliana Nikolova, **Shuhei Murayama**, Iana Tsoneva, Ichio. Aoki, and Tsuneo. Saga. – Lymph node mapping using quantum dot-labeled polymersomes. *Gen. Physiol. Biophys.*, 2015, **34**, 393-398. 3. Fumi Ishizuka, Xiangsheng Liu, **Shuhei Murayama**, Tomofumi Santa, Masaru Kato, "Development of a spatiotemporal method to control molecular function by using silica-based photodegradable nanoparticles" *J. Mater. Chem. B*, 2014, **2**, 4153-4158
 2. Kaihei Takagi, **Shuhei Murayama**, Takamasa Sakai, Makoto Asai, Tomofumi Santa, Masaru Kato, "A computer simulation of the networked structure of a hydrogel prepared from a tetra-armed star pre-polymer" *Soft Matter*, 2014, **10**, 3553-3559.
 1. **Shuhei Murayama**, Petra Kos, Kanjiro Miyata, Kazunori Kataoka, Ernst Wagner, Masaru Kato, "Gene Regulation by Intracellular Delivery and Photodegradation of Nanoparticles Containing Small Interfering RNA" *Macromol. Biosci.*, 2014, **5**, 626-631.
- [学会発表](計 28件)
28. ○**Shuhei Murayama**, Nobuhiro Nitta, Ichio Aoki " PARCEL : 19F PARCEL: tetra nano gel for 19F MRI " 3rd COINS International Symposium "Towards Smart Health Society - Challenge of Kawasaki based Medical Innovation -" No.24, Kawasaki, Japan, Dec, 2016
 27. ○**Shuhei Murayama**, Rumiana Bakalova, Masaru Kato, Ichio Aoki " PARCEL : Nano Particles for Imaging Probes " 3rd International Conference on Biomaterials Science in Tokyo, P118, Tokyo, Japan, Nov, 2016
 26. ○**Shuhei Murayama**, Kazutaka Arai, Fumihiko Nishikido, Rumiana Bakalova, Taiga Yamaya, Tsuneo Saga, Masaru Kato, Ichio Aoki "γ-PARCEL: γ-Ray Responsible nano Particle for the Molecular Control" 2nd COINS International Symposium, Tokyo, Japan, Nov, 2015
 25. ○**Shuhei Murayama**, Kazutaka Arai, Fumihiko Nishikido, Rumiana Bakalova, Taiga Yamaya, Tsuneo Saga, Masaru Kato, Ichio Aoki "γ-PARCEL: MOLECULAR CONTROLLED RELEASE USING γ-RAYS" 75th FIP World congress of pharmacy and pharmaceutical Sciences 2015 (第75回国際薬剤師・薬学連合国際会議), Dusseldorf, Germany, Sep, 2015
 24. ○Severina Atanasova, Biliana Nikolova, Iana Tsoneva, **Shuhei Murayama**, Ichio Aoki, Zhivko Zhelev, Rumiana Bakalova "Vizualization of delivery and localization of fluorescent nanoparticles in tumors after electroporation: experimental models in vivo.S" International Symposium "Light in Medecine" , Sofia, Bulgaria, Jun, 2015
 23. ○**Shuhei Murayama**, Petra Kos, Kanjiro Miyata, Kazunori Kataoka, Ernst Wagner, Masaru Kato "Photo Responsible Soft nano Gel - Regulation of siRNA-"The 15th IUMRS-International Conference in Asia (IUMRS-ICA 2014), Fukuoka, Japan, Aug, 2014
 22. ○**Shuhei Murayama**, Jun-ichiro Jo, Yuka Shibata, Kun Liang Tomofumi Santa, Tsuneo Saga, Ichio Aoki, Masaru Kato "Soft Nanoparticles for Dual Imaging Probes" TechConnect World 2014, MO6.351, Washington DC, USA. June, 2014
 21. ○**Shuhei Murayama**, Jun-ichiro Jo, Yuka Shibata, Kun Liang Tomofumi Santa, Tsuneo Saga, Ichio Aoki, Masaru Kato "nanoPARCEL PROBE : Soft nano Particles Containing MRI and Fluorescence Imaging Probes" ISMRM 22nd Annual Meeting (The International

- Society for Magnetic Resonance in Medicine), 2844, Milan, Italy, May, 2014
20. ○荒木健、**村山周平**、白井一晃、平井剛、青木伊知男、唐澤悟『高い水プロトン緩和能を有する超分子ガドリニウム錯体から成るMRI造影剤の構築』、日本化学会第97春季年会(2017)、3F9-03、日吉、3月、2017年
 19. ○白石諒馬、森下晃佑、荒木健、**村山周平**、青木伊知男、唐澤悟『極性基を導入した水溶性NOラジカルの水プロトン緩和能評価』日本化学会第97春季年会(2017)、3F9-02、日吉、3月、2017年
 18. ○森下晃佑、**村山周平**、植木正二、青木伊知男、唐澤悟『有機ラジカルを有する超分子化合物の合成とMRI造影剤への応用』、日本化学会第97春季年会(2017)、3F9-01、日吉、3月、2017年
 17. ○**村山周平**、江口和、金元洋人、青木伊知男『非侵襲的神経イメージング用ナノ粒子ゲルプローブ』日本薬学会第137年会、27P-pm、仙台3月、2017年
 16. ○**村山周平**、『痛みを見るナノ粒子ゲル』第20回次世代医工学研究会、研究紹介、指宿、3月、2017年
 15. ○**村山周平**、城潤一郎、新井和孝、ルミアナバカロバ、加藤大、青木伊知男『PARCEL:放射線応答ナノ粒子によるタンパク質機能制御法』日本分析化学会第65年会、P3087、札幌9月、2016年
 14. ○**村山周平**、『F-PARCEL~フッ素修飾ナノゲル』第19回次世代医工学研究会、研究紹介7、福岡、7月、2016年
 13. ○**村山周平**、加藤大『nano PARCEL:多機能ナノキャリア素材としてのナノ粒子ゲル』、第20回日本がん分子標的治療学会学術集会、P26-4、別府、5月、2016年
 12. ○**村山周平**、河合裕子、三宅大翔、嶋田直彦、佐賀恒夫、青木伊知男、丸山厚『スマートハイドロゲルによる医薬品モデル化合物放出のイメージング』、第11回日本分子イメージング学会学術集会、P-020、神戸、5月2016年
 11. ○荒木健、**村山周平**、唐澤悟、青木伊知男、佐賀恒夫、古賀登『温度応答性バイオイメージング分子の合成と物性評価』、日本化学会第96春季年会(2016)、3F2-02、京都、3月、2016年
 10. ○新井和孝、城潤一郎、**村山周平**、青木伊知男、佐賀恒夫『磁気共鳴バイオイメージング用の新規マンガンイオン内包ナノカプセルの物性』、日本化学会第96春季年会(2016)、3PA-069、京都、3月、2016年
 9. ○高野勝、**村山周平**、胡慶江、三森功士、青木伊知男、船津高志、加藤大、『ナノ粒子を用いた生体液中DNA回収用デバイスの開発』、日本薬学会第136年会、27L-pm17S、

横浜、3月、2016年

8. ○**村山周平**、『刺激応答性ナノ粒子を用いた生理活性物質の機能制御法の開発と医療応用への展開』、日本薬学会第136年会物理系薬学部会シンポジウム、S05-2、横浜、3月、2016年(平成28年度物理系薬学部会奨励賞受賞講演)
7. ○**村山周平**、『PARCEL~柔よく剛を制す剛よく柔を断つ~』、第18回次世代医工学研究会、ショートプレゼン3-7、東京、1月、2016年
6. ○**村山周平**、城潤一郎、Biliana Nikolova、Rumiana Bakalova、佐賀恒夫、加藤大、青木伊知男、『PARCEL~柔らかナノゲルとハードナノゲル~』、第28回バイオメディカル分析科学シンポジウム、H-13、長崎、8月、2015年
5. ○**村山周平**、『PARCEL-ソフトなゲルとハードなゲル』、第17回次世代医工学研究会、研究紹介3-6、登別、7月、2015年
4. ○**村山周平**、新井和孝、錦戸文彦、Rumiana Bakalova、山谷泰賀、佐賀恒夫、加藤大、青木伊知男、『放射線応答性ナノ粒子によるタンパク質機能制御』、第10回日本分子イメージング学会総会・学術集会、P-41、船堀、5月、2015年
3. ○**村山周平**、新井和孝、錦戸文彦、Rumiana Bakalova、加藤大、佐賀恒夫、青木伊知男、『 γ PARCEL:放射線による生体内深部での生理活性物質の機能制御法』、日本薬学会第135年会、28T-pm07、神戸、3月、2015年
2. ○**村山周平**、Petra Kos、宮田完二郎、片岡一則、Ernst Wagner、加藤大、『ナノゲルを用いた細胞内遺伝子制御法』、次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム2014(PPF2014)、B-26、箱根、7月、2014年(若手奨励賞受賞)
1. ○**村山周平**、城潤一郎、柴田悠圭、三田智文、佐賀恒夫、青木伊知男、加藤大、『デュアルプローブ包含ソフトナノゲル』、第9回日本分子イメージング学会総会・学術集会、P-76、京都、5月、2014年

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1件)

1. 名称:放射線等を用いた生理活性物質の活性制御方法、及び生理活性物質包含放射線等刺激応答性ゲル
発明者:**村山周平**、青木伊知男、城潤一郎、佐賀恒夫
権利者:国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構

種類：特許
番号：特願 2016-092524
出願年月日：平成 28 年 5 月 2 日
国内外の別：国内

取得状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村山 周平 (Shuhei MURAYAMA)
国立研究開発法人量子科学技術研究開発
機構・放射線医学総合研究所分子イメージ
ング診断治療研究部・研究員
研究者番号：50549649

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()