

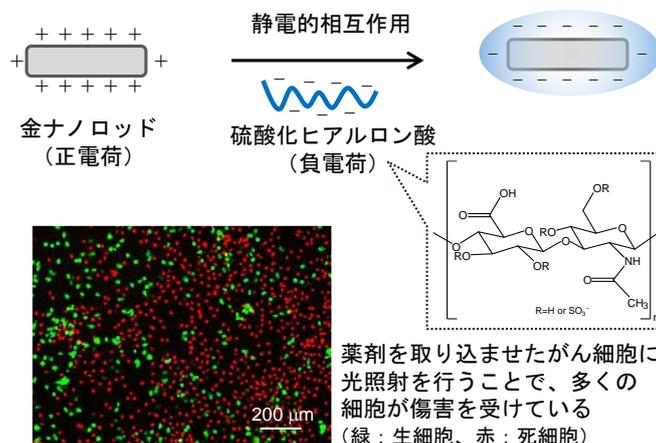


報道関係者 各位

2024年10月8日

がんの光温熱治療を目的とするナノ粒子型薬剤の開発
～がん細胞への標的化と高い細胞傷害性の両立を達成～

神戸薬科大学 薬品物理化学研究室の田中 寿枝 元博士課程学生、佐野 紘平 准教授、山崎 俊栄 講師、向 高弘 教授らは、がんの光温熱療法に適用可能な新規ナノ粒子型薬剤の開発に取り組み、近赤外光^{*1} 照射に伴って発熱することが報告されている金ナノロッド^{*2} について、簡便な方法でがん指向性を付与することに成功しました。これまでに、金ナノロッドを母体とする光温熱治療^{*3} 用薬剤の開発が進められてきましたが、調製・精製操作が煩雑であり、また、生体内での安定性に問題がある場合が多くありました。本研究では、がん細胞への結合性を示すヒアルロン酸の硫酸化誘導体を新規に合成し、静電的相互作用^{*4} を利用して金ナノロッドとの複合体を簡便な方法で作製することができました。生理的条件下での安定性とがん指向性、細胞傷害性を両立することが可能となり、金ナノロッドを基本骨格とする薬剤開発に基礎的な知見を与えるものと期待できます。本研究成果は、2024年8月18日に、国際科学誌「*Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*」への掲載に先立ち WEB 上で掲載されました。



<研究に関する問い合わせ>

神戸薬科大学 薬品物理化学研究室
教授 向 高弘
〒658-8558
神戸市東灘区本山北町4丁目19-1
TEL: 078-441-7539
FAX: 078-441-7541
E-mail: tmukai@kobepharm-u.ac.jp
URL: <https://www.kobepharm-u.ac.jp/biophys/>

<報道に関する問い合わせ>

神戸薬科大学企画・広報課
〒658-8558
神戸市東灘区本山北町4丁目19-1
TEL: 078-441-7505
FAX: 078-414-8081
E-mail: kikaku@kobepharm-u.ac.jp
URL: <https://www.kobepharm-u.ac.jp>



【研究の背景】

金ナノロッドは、桿状の金属ナノ粒子であり、生体透過性の高い近赤外領域(800-900 nm)に波長を有する光を吸収して発熱する性質を持つことから、がんの光温熱治療などへの応用が期待されています。この金ナノロッドをがん組織へ効率良く送達するために、がん細胞への結合能を有する抗体等を導入した薬剤が開発されていますが、調製・精製操作が煩雑であり、改善が必要だと考えられています。

一方で、正電荷をもつ分子と負電荷をもつ分子の間には、静電的相互作用が働きます。特に正電荷をもつナノ粒子と負電荷をもつポリマーを混和するだけで、ナノ粒子にポリマーを被覆できることが知られていました。そこで本研究では、静電的相互作用に基づき、負電荷をもち、かつ、がん細胞への結合能を示す高分子を、正に帯電した金ナノロッドに被覆させることで新たな光温熱治療用薬剤を創出できるのではないかと考え、研究を行いました。

【研究成果の概要】

先述の通り、金ナノロッドを母体とする薬剤を効率よく創出するために、静電的相互作用を利用した作製法の構築を進めました。

負電荷をもつ高分子としては、ヒアルロン酸を選択しました。ヒアルロン酸は D-グルクロン酸と N-アセチル-D-グルコサミンの繰り返しユニット構造を持つ、生体適合性の高いポリマーであり、がんの増殖、転移、浸潤に関与するタンパク質 CD44^{*5} に対して特異的に結合することが知られています。これまでに、静電的相互作用を利用して、正に帯電した金ナノロッドにヒアルロン酸を被覆させたナノ粒子が開発され、がん治療効果が示されているものの、我々の検討では生理的条件下における安定性に乏しく、改良の余地があると考えられました。また、一般に、金ナノ粒子は塩の存在下において凝集が進行することが報告されています。そこで本研究では、静電的相互作用の増強を目指して、ヒアルロン酸に硫酸基を導入した硫酸化ヒアルロン酸を新規に作製し、正電荷を有する金ナノロッドに被覆させ、CD44 を標的とするがんの光温熱治療用薬剤としての有効性を評価しました。

まず、金ナノロッドと硫酸化ヒアルロン酸を超純水中で混和し、15 分間静置することで、精製の必要なく目的とする薬剤(粒子サイズ:約 10 nm)を作製することができました。ナノ粒子の安定性については、塩を含む溶液中で金ナノロッドの吸収スペクトルおよび粒子サイズが凝集に伴って変化する点に着目し、これらの物理化学的特性を評価した結果、ヒアルロン酸 1 ユニットあたり約 1.2 の硫酸基が導入された化合物が最も安定に金ナノロッドを被覆できる可能性が示されました。一方で、ヒアルロン酸自体を被覆させた金ナノロッドは、非常に不安定であることが確認されました。次に、がん細胞を用いた検討において、本薬剤は、CD44 低発現細胞と比べて CD44 高発現細胞へ有意に高く取り込まれることが明らかとなり、また、この細胞内への取込みにおいて、CD44 が関与する可能性が示されました。そこで、CD44 高発現細胞に薬剤を取り込ませた後、近赤外光を照射した結果、非常に高い細胞傷害性が示されました。また、マウスを用いた検討結果から、硫酸化ヒアルロン酸を用いて得られた薬剤は、ヒアルロン酸受容体が豊富に存在する肝臓へ選択的に集積し、比較対照として用いたヒアルロン酸自体を被覆させた金ナノロッドとは全く異なる体内挙動を示しました。さらに、担がんモデルマウスに薬剤を投与し、がん組織への集積性を調べた結果、CD44 高発現がんへ高く集積することが明らかとなりました。これらの結果より、本研究で開発した薬剤が光温熱治療用薬剤として有効である可能性が示されました。

金ナノロッドは、近赤外光照射時に超音波(音響波)を発生することから、光超音波イメージングへの展開が期待でき、がん診断へも応用できるものと考えられます。今後、本研究で得られた薬剤のがん診断・治療における有用性を示すことで、がんの撲滅に向けた薬剤開発への貢献が期待されます。



本研究の一部は JSPS 科研費 (JP22H03030 (T.M.)) の助成により行われました。

【用語説明】

*¹近赤外光: 約 800 nm の波長を有する光のこと。

*²金ナノロッド: 桿状の金ナノ粒子(今回使用したサイズは 10 nm×40 nm)で、近赤外光の照射により発熱する。

*³光温熱治療: 光エネルギーを吸収し、熱に変換する化合物をがん組織へ集め、光照射に伴う発熱効果を利用してがん細胞を死滅させる治療法。

*⁴静電的相互作用: 静止している電荷がつくる電場における点電荷間の相互作用。

*⁵CD44: 細胞膜表面に存在する糖タンパク質の一種。がんの転移などに関与する。

【掲載論文】

雑誌名: *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*

論文名: Electrostatically self-assembled gold nanorods with sulfated hyaluronic acid for targeted photothermal therapy for CD44-positive tumors

著者: Toshie Tanaka, Kohei Sano, Rin Kawakami, Shiho Tanaka, Masayuki Munekane, Toshihide Yamasaki, and Takahiro Mukai.

URL: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2024.102781>