



報道機関 各位

東北大学多元物質科学研究所

効率的なナノ薬剤が薬効を示すまでの道のりを解明
～細胞内でのナノ・プロドラッグを検出する方法の確立を通して～

【発表のポイント】

- がん組織周辺の血管内皮の隙間に効率よく抗がん剤を届けるナノ薬剤のがん細胞内外における薬物動態を初めて解明。
- 高密度ナノ・プロドラッグ^{注1}は、上市薬と比較して約10倍高い薬理効果を示す。
- 今後、未被覆型ナノ・プロドラッグの実用化に向けての臨床研究の進展が期待される。

【概要】

粒径200 nm以下にサイズ制御したナノ薬剤をがん病巣へ効率的に集積させる研究が活発に行われています。東北大学多元物質科学研究所の笠井均教授らのグループと北海道大学電子科学研究所、KU Leuvenの雲林院宏教授らのグループは、従来型ポリマーキャリア系ナノドラッグに比べて、高密度であることを特徴とする抗がん性ナノ・プロドラッグは、生体内実験において上市薬の薬効より約10倍高いことを報告済ですが、生体内における挙動は明らかになっていませんでした。今回の共同研究では、FRET（フェルスター共鳴エネルギー移動）^{注2}による蛍光波長の変化を利用した顕微鏡観察により、これまで困難であったナノ・プロドラッグのがん細胞近傍や細胞内における動態、特に、細胞内においてナノ粒子状態から溶解状態へ至る過程を明らかにすることに成功し、ナノ・プロドラッグによる抗がん治療の臨床応用に向けて大きく歩を進めることができました。

本研究の成果は、8月12日に、英国の王立化学会の科学誌であるNanoscale（電子版）に掲載されました。

【問い合わせ先】

（研究に関すること）
東北大学多元物質科学研究所
教授 笠井 均（かさい ひとし）
電話：022-217-5612
E-mail：kasai@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）
東北大学多元物質科学研究所
広報情報室
電話：022-217-5198
E-mail：press.tagen@grp.tohoku.ac.jp

【詳細な説明】

近年、がん組織周辺の血管内皮に150~200 nmの隙間が存在することを利用して、粒径200 nm以下にサイズ制御したナノ薬剤をがん病巣へ効率的に集積させる研究が活発に行われています。従来のナノ薬剤の作製法としては、リポソームや高分子ミセル等のナノキャリアと呼ばれる担体に薬物を内包させる手法が提案されていますが、ナノキャリアによる抗原性の発現や、1つの粒子に担持可能な薬物の量が少ない等の問題点が指摘されていました。当研究グループは、本研究では従来のナノ薬剤の問題点を改善するために、プロドラッグ分子のみで構成されるナノ薬剤「ナノ・プロドラッグ」を提唱し、抗がん活性物質であるSN-38^{注3}にコレステロールを結合させたプロドラッグ (SN-38-cho1) から作製したナノ・プロドラッグが上市薬と比較して約10倍高い薬理効果を示すことを報告しました。しかし、ナノ・プロドラッグの生体内における挙動は明らかになっていませんでした。本研究では、ナノ・プロドラッグの細胞内動態、特に、細胞内においてナノ粒子状態から溶液状態へ至る過程を明らかにすることを目的に研究を行いました。

ナノ・プロドラッグの細胞内動態はFRET (フェルスター共鳴エネルギー移動) により評価しました。この手法は、励起状態のドナー分子と隣接するアクセプター分子との間のエネルギー移動の発生に基づいています。エネルギー移動の効率、ドナー・アクセプター分子間の距離 (1~10 nm) に強く依存するため、「ナノ粒子状態 (距離が近い)」と「溶解状態 (距離が遠い)」の違いを蛍光波長の変化により観察することが可能になります。本研究ではSN-38-cho1をFRETドナー、蛍光色素であるBODIPY FLのコレステロール誘導体をFRETアクセプターとして用いました (図1)。

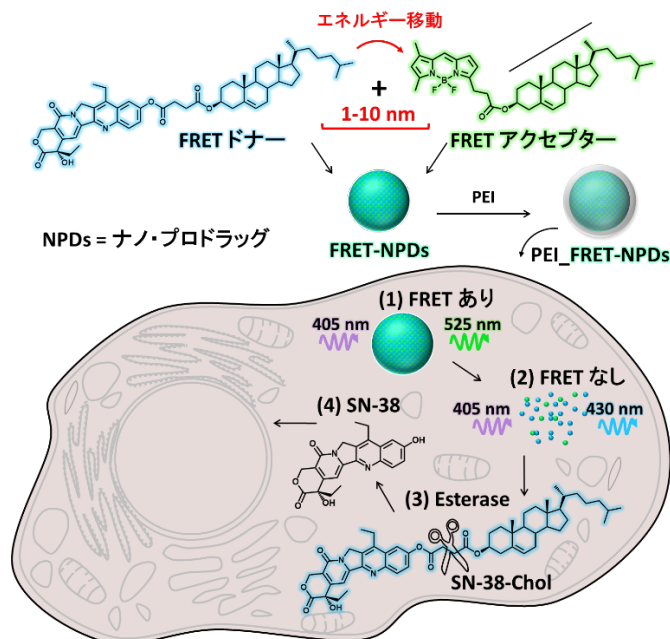


図1. FRETによるナノ・プロドラッグの細胞内動態の解析

共焦点レーザー顕微鏡観察の結果、ナノ・プロドラッグはナノ粒子状態で細胞内に取り込まれることが確認されました。また、カチオン系ポリマーであるポリエチレンイミン (PEI) により被覆したナノ・プロドラッグの場合は、細胞への速度は速いものの、細胞内でナノ粒子状態のまま長く残存した一方で、未被覆型のナノ・プロドラッグの場合は、細胞内に移行した後、リソソーム内で速やかな分解が起こり、薬効を示すことが明らかになりました (図2)。

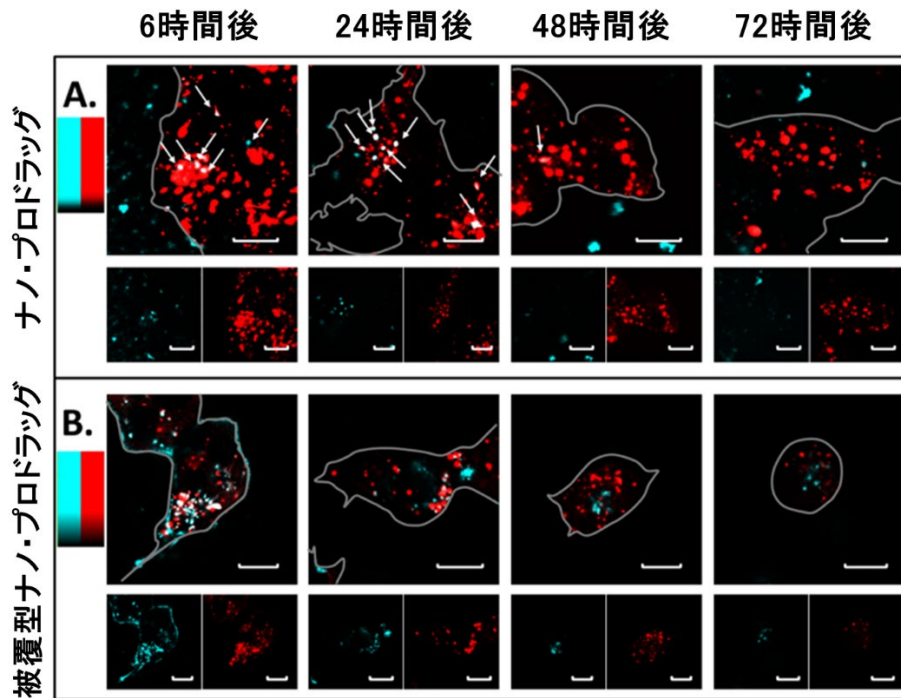


図2. がん細胞内のナノ・プロドラッグの共焦点レーザー顕微鏡写真

本研究により、これまで未明であったナノ・プロドラッグの細胞内動態が漸く見えてきました。これらの成果は次世代の抗がん剤として期待されるナノ・プロドラッグの実用化に向けて重要な知見であり、今後の臨床研究を加速させることができると考えられます。

本研究の成果は、「物質・デバイス領域共同研究拠点」における「人・環境と物質をつなぐイノベーション創出ダイナミック・アライアンス」のCOREラボ共同研究プログラムの助成、および独立行政法人日本学術振興会・科学研究費助成事業・基盤研究(B)などの支援を受けたものです。

【論文情報】

タイトル : FRET-based intracellular investigation of nanoprodugs toward highly efficient anticancer drug delivery

著者 : Farsai Taemaitree, Beatrice Fortuni, Yoshitaka Koseki, Eduard Fron, Susana Rocha, Johan Hofkens, Hiroshi Uji-i, Tomoko Inose, Hitoshi Kasai

掲載誌 : Nanoscale

DOI : 10.1039/D0NR04910G

【用語説明】

注1. ナノ・プロドラッグ

プロドラッグは、そのままでは不活性な、もしくは明らかに活性の低い形態で投与される化合物であり、生体による代謝作用を受けて活性代謝物へと変化し薬効を示す。ナノ・プロドラッグはプロドラッグ分子のみで構成されるナノ粒子である。

注2. FRET (Förster resonance energy transfer)

2つの蛍光性分子の間にエネルギー移動が起こる現象のこと。エネルギーを与える蛍光性分子をドナーと呼び、エネルギーを受け取る蛍光性分子をアクセプターと呼ぶ。エネルギー移動の効率は、ドナー・アクセプター分子間の距離 (1~10 nm) に強く依存する。

注3. SN-38

I型トポイソメラーゼ阻害薬であり、非常に高い抗がん活性を示す。SN-38は水に難溶であるため、水溶性のプロドラッグである塩酸イリノテカンの形態でがん治療に用いられている。