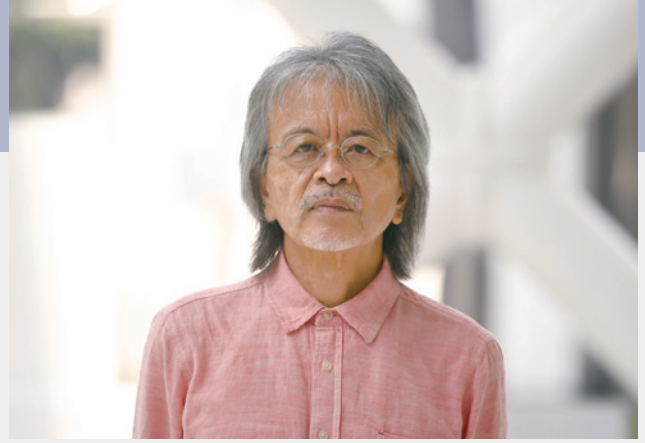


偶然の発見を楽しむ  
ナノサイエンスの世界

## 独自のナノ粒子で 血液脳関門を突破して 脳腫瘍を治療する



理工学部 生体医工学科  
前川 透 教授

### Profile

1994年から東洋大学工学部(現・理工学部)の教授に着任。その後、2003年より東洋大学バイオ・ナノエレクトロニクス研究センターのセンター長、2007年より東洋大学大学院学際・融合科学研究科の教授を兼務。現在はナノテクノロジーを駆使した、特定バイオ分子・細胞のイメージング手法の開発、ナノ熟療法・ナノドラッグデリバリー・ナノ手術の開発を行っている。

### 脳の障壁を突破する新たなドラッグ・デリバリー・システム

私たちは、ドラッグ・デリバリー・システムにナノテクノロジーを掛け合わせた「ナノ・ドラッグ・デリバリー・システム」について研究しています。ドラッグ・デリバリー・システムとは、治療に必要な薬を適切な量とタイミングで患部へ運ぶ技術の総称です。この研究では、人体に異物が侵入したときに体内で生成される抗体に着目。抗体がもつ、患部に含まれる特定の抗原に特異的に反応するという性質を薬の運搬に応用することを考えました。ナノテクノロジーで私たちが開発した独自のナノ粒子に抗がん剤を内包し、その表面を二種類の抗体でコーティングしています。これにより、患部まで集中的に薬を届けることを可能にしました。

さらに、私たちはこの仕組みを脳腫瘍の治療に展開しました。脳には血液

中からの異物の侵入を防ぐ「血液脳関門」という障壁があるため、脳腫瘍まで抗がん剤が届くことはほとんどありませんでした。試行錯誤を経て、「トランスフェリン」と「RGD」という二種類の分子をある一定の割合で粒子に組み合わせれば、血液脳関門を突破して効率よく患部まで到達することを発見したのです。抗がん剤を粒子に内包することで、薬剤の毒性が抑えられ、生体適合性も向上するという利点もあります。従来、薬を服用すると正常細胞まで攻撃し副反応が引き起こされるという問題がありましたが、この手法を使えば、周りの細胞を傷つけることなく脳腫瘍を治療できるのです。現在は近隣大学の医学部などの協力のもと、実際に抗がん剤を使用した研究を行っています。

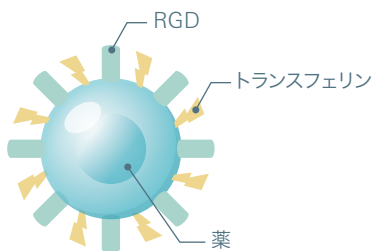
### がん治療に留まらないナノ粒子に秘められた可能性

私たちの研究の最大の特徴は、多孔質のナノ粒子を利用していることです。単層の粒子の場合、内包された薬は血液中を移動する際にすぐに漏れ出てしまうという課題がありました。しかし、私たちが扱う粒子は多孔質であり、さらに二重膜構造となっているため、薬はゆっくりと血液中に浸透していきます。他の正常細胞への影響を最小限に抑え、安全に目的の患部まで薬を届けることができるのです。

これまでの実験では、細胞殺傷活性を有するたんぱく質のクルシン

(Cursin (分子量372)) を内包したナノ粒子を、脳腫瘍を持った被検体に投与したところ、血液脳関門の障壁を突破したナノ粒子が脳腫瘍へ集積し、最終的には脳腫瘍が消滅するという結果が得られています。また、臓器へのナノ粒子集積分布を確認したところ、二種類の分子をコーティングしていないナノ粒子や、一種類の分子しかコーティングしていないナノ粒子と比較して、二種類の分子を組み合わせたナノ粒子が脳腫瘍に特異的に集積することが確認できています。

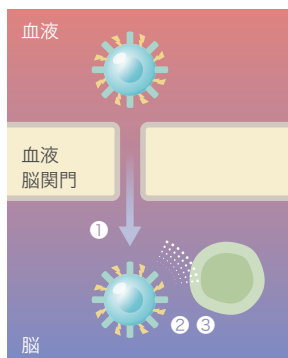
#### 本発明のナノ粒子の構造



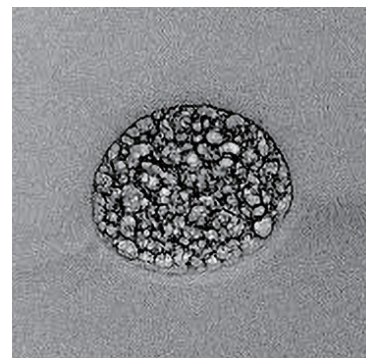
● ハイブリッド固体脂質ナノ粒子  
● トリペプチドRGD  
● トランスフェリン

ナノ粒子は、Dr Mohamed Sheikh Mohamed と Dr Srivani Veerananarayanan により合成されました。また、ドラッグデリバリーの実験は、医科大学と連携して、Dr Mohamed と Dr Veerananarayanan が実施しました。

#### 本発明の仕組み



- ① 血液中のハイブリッド固体脂質ナノ粒子が分子装飾により脳関門を通過
- ② 脳実質内で薬を放出
- ③ 脳腫瘍へ特異的結合



ハイブリッド固体脂質ナノ粒子の透過型電子顕微鏡像

## 他分野の知識が、研究開発の足掛かりに

もともと、私は理論を専門に研究していました。特に力を入れていたのが、粒子の集合体の大きさを表す粒子径分布や粒子に対する温度の影響などを調べる、熱統計力学の分野です。転機となったのが、同じ研究センターの仲間による多孔質粒子の発見。多孔質というのは非常に珍しく、何か他の分野に応用できないかと思案して辿りついたのが、がん治療への利用でした。

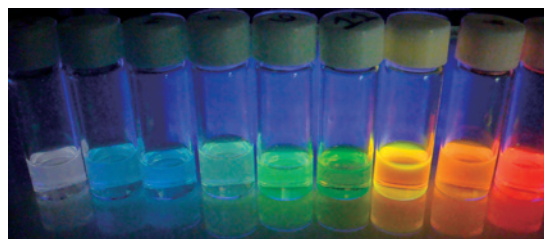
また、血液脳関門に関する先行研究からトランスフェリンとRGDという2つの分子の可能性を知り、実験を開始。2つの分子を6:4から4:6の割合でナノ粒子に組み合わせれば、血液脳関門を突破し脳腫瘍に到達する確率が向上することを突き止めました。このナノ粒子は、表面の分子を変えるだけで、安全性を保ったまま他の臓器の治療に応用することが可能です。現在は医学を専門とする先生方とも連携を図り、すい臓がん治療への展開を検討しています。

さらに、このナノ粒子で特徴的なのが、抗がん剤以外の多様な物質を内包できることです。バイオ・ナノエレクトロニクス研究センターでは、量子ドットと呼ばれる2-10ナノメートル程度の非常に小さな結晶を内包するナノ粒子を開発しました。量子ドットは大きさを調整すると色が変化するという特性を持っており、ディスプレイ等に利用されています。この量子ドットをナノ粒子内に取り入れることで、粒子の動きを可視化する「生体イメージング」が可能となったのです。

また、磁性ナノ粒子を多孔質ナノ粒子に取り入れる実験にも着手しました。外部磁場により、多孔質ナノ粒子の動きをコントロールすることに成功。

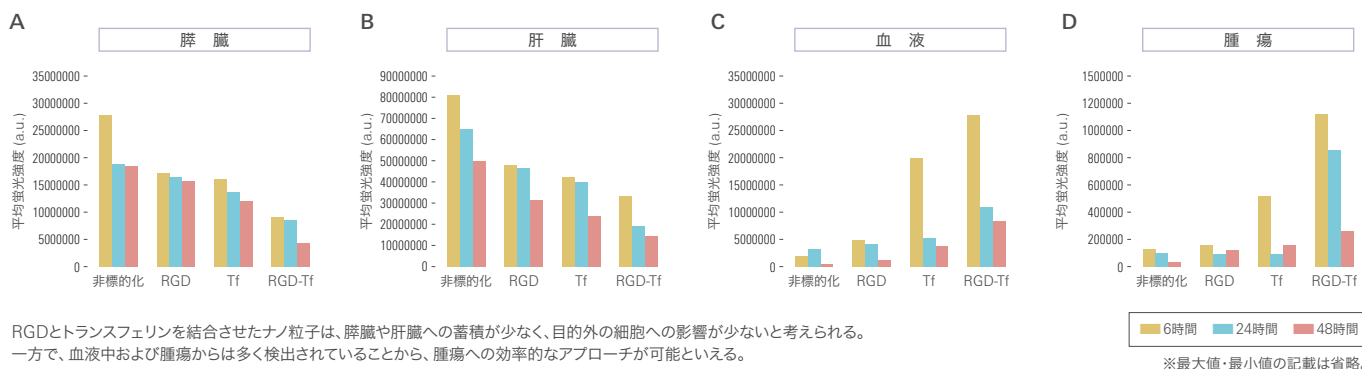
加えて、磁性ナノ粒子は高周波交流磁場をかけると発熱するという性質があります。磁性ナノ粒子を内包した多孔質ナノ粒子を生体に投与し、体外から交流磁場を加えることで、特異的に集積する性質も生かしてがん細胞を物理的に破壊することが可能になります。このような温熱治療自体は既に存在していますが、患部以外の温度も上昇するため、正常細胞も影響を受けることが課題でした。「ナノ・ドラッグ・デリバリー・システム」と掛け合わせて、特定の抗原に結合したタイミングで発熱させれば、集中的に治療できるのです。

ドラッグ・デリバリー・システム自体は既に世界中で研究が行われており、新しい概念ではありませんが、私たちはさまざまな分野の知識を組み合わせ、独自のシステムへ発展させてきました。量子ドットによる生体イメージングも、量子力学を専門としているチームの研究から着想を得たことが足掛かりとなり、すでに企業との共同研究を始めています。また、磁性ナノ粒子の利用には、ナノロボットの開発を通して得た知識が活用されています。



量子ドットは、直径に応じて発光色が異なる

### ナノ粒子の生体内蓄積分布



RGDとトランスフェリンを結合させたナノ粒子は、脾臓や肝臓への蓄積が少なく、目的外の細胞への影響が少ないと考えられる。一方で、血液中および腫瘍からは多く検出されていることから、腫瘍への効率的なアプローチが可能といえる。

■ 6時間 ■ 24時間 ■ 48時間  
※最大値・最小値の記載は省略。

## 答えがないからこそ実感できるナノサイエンスの面白さ

私は、研究には明確な答えはないと考えています。特にナノサイエンスの実験は、予想外の結果が生まれやすい分野ではないでしょうか。平均値が明確に定義されるマクロ分野と、小さなナノの世界では、同じ実験でも結果まで同じになることはありません。この研究で扱う多孔質粒子も、まさにナノ粒子であるからこそ思いがけず生まれたものでした。「何ができるかわからない」ことが、ナノサイエンスの最大の魅力です。学生たちにも答えのない面白さを感じてもらいたいと思い、積極的にコミュニケーションを取れる研究センターの雰囲気づくりに努めています。国籍や人種・宗教・文化・習慣の違いを超えた「対話」がいろいろなアイデアを生み出すことにつながるのです。



ナノサイエンス研究室の学生らと



東洋大学

お問い合わせ先

学校法人東洋大学 産官学連携推進センター  
TEL: 03-3945-7564  
URL <https://www.toyo.ac.jp/research/industry-government/ciit/>



日本: 特許第6321305号  
米国: PATENT NO. 10765637  
「薬物送達用ナノ粒子組成物」