

研究成果（小テーマにつき2ページ以内でまとめてください）

サブテーマ名：ナノテク材料による医療用イメージングとターゲティング技術の開発 小テーマ名：2-1-④ 疾患特異的ナノキャリアの融合材料開発
サブテーマリーダー（所属、役職、氏名） 平岡眞寛（共同研究員・京都大学）、中條善樹（雇用研究員・京都大学） 研究従事者（所属、役職、氏名） 木村俊作（雇用研究員・京都大学）、小関英一、原 功、山原 亮、竹内恵理（共同研究員・株式会社津島津製作所） [伏見良治（共同研究員・株式会社津島津製作所）]
研究の概要、新規性及び目標 ① 研究の概要 網内皮系に取り込まれにくいナノキャリアを開発し、このナノキャリアに近赤外蛍光プローブを担持させ、がんの初期状態での分子イメージングを可能にする分子プローブを開発する。また、イメージングプローブのみならず、他のプローブや薬剤などを低酸素領域に運ぶナノキャリアとして検討する。 ② 研究の独自性・新規性 これまでにステルスリポソームなどのナノキャリアが開発されてきたが、いずれも親水性ポリマーとして、合成高分子であるPEGを用いており、副作用が観察されている。また、網内皮系への取り込みも見られる。本研究で開発するナノキャリアは、合成高分子とは異なり、ポリペプチドの親水性鎖（イオンをもたない）を用いていることから生体親和性が高く、また、ナノキャリア表面をポリマーブラシ状にコートすることで、網内皮系への取り込みが大きく抑制されている。このナノキャリアが、他のナノキャリアと異なって優れた特性を示すのは、疎水性部に用いているヘリックス構造にあり、この点が新規性となっている。 ③ 研究の目標（フェーズ毎に数値目標等をあげ、具体的に） 担がんマウスを用いて、固形がんの分子イメージングを行う。イメージング強度について、tumor/liver ratioが2を超えるような、コントラストの高いイメージング剤を開発する。これにより、肝臓に移植した肝臓がん（同所がん）のイメージングが可能となるようなナノキャリアを開発する。
研究の進め方及び進捗状況（目標と対比して） 生体親和性の高いナノキャリアとして、ペプトソームを検討した。その結果、ポリサルコシンを親水性ブロックに、ポリメチルグルタメートを疎水性ブロックに用いた両親媒性ポリペプチドが、両者のバランスを選択することにより、ベシクル構造とミセル構造を形成することを見出した。このベシクル構造を形成するペプトソームを近赤外蛍光プローブ（ICG）で標識化し、担がんマウスに尾静脈から投与したところ、良好にがんをイメージングできることが示された。ペプトソームの血中滞留性を調べたところ、ステルスリポソームと変わらない長い半減期を有することがわかった。このことより、EPR効果により、ペプトソームは、がん組織に取り込まれることが示された。 つぎに、疎水性ブロックとして、らせん構造を形成するポリ乳酸を選び、ポリサルコシンと組み合わせたブロックポリデプシペプチドを合成し、集合体形成を調べた。その結果、親水性ブロックと疎水性ブロックのバランスを選ぶことにより、シート、ミセル、ベシクルの各分子集合体を形成することが見出された。ミセルを形成するものをラクトソームと命名し、近赤外蛍光プローブで標識化し、担がんマウスに投与したところ、がんを良好にイメージングできることが示された。さらに、肝臓への取り込みが著しく抑制されており、tumor/liver ratioが2を超えるものを調製できた。 この高い生体内でのステルス性は、肝臓に移植した肝臓がんも、ICG標識化ラクトソームにより良好にイメージングできることから示され、設定した目標を達成した。さらに、他のグループの開発したイメージングプローブをラクトソームと組み合わせる検討も行った。例えば、中條先生のグループが開発したMRI造影剤をラクトソームと組み合わせると、血中投与が可能となる安定性が賦与され、実際、担がんマウスにてがん部位のイメージングが可能となった。 この他、近藤先生のグループが開発したPTD-ODDを含む化合物や抗がん剤との組合せも検討し、ナノキャリアとしてがん部位への送達に効果を示すかどうか、検討を加えた。

主な成果

具体的な成果内容

生体内ステルス性が高く、EPR効果によりがん部位に集積するナノキャリア、ラクトソームを開発した。ラクトソームは、粒径40nm程度のミセルであるが、その粒径サイズを100nm程度まで調節することも可能である。ミセルのコア部分は、らせん構造をとるポリ乳酸が集合しており、シェル部分は、親水性のポリサルコシン鎖が稠密に集合している。ポリサルコシン鎖はポリマーブラシ構造をとっていると考えられ、このことにより細網内皮系への取り込みが著しく抑制されたと考えられる。この結果、肝臓に移植した肝臓がんのイメージングにも成功した。初期がんのファーストスクリーニングにラクトソームによるイメージングを適用するため、京都大学医学部附属病院探索医療センターの流動プロジェクトに応募し採択され、¹⁸F標識化ラクトソームとすることでPETプローブを調製し、トランスレーショナルリサーチを目指して次のステップへと進んでいる。

特許件数：3件、論文数：6件、口頭発表件数：12件

研究成果に関する評価

1 国内外における水準との対比

EPR効果を用いた抗がん剤の開発は、幾つかの先行グループにより進んでいる。しかしながら、合成高分子をいずれも用いており、副作用の懸念がある。これらと比べると、ポリペプチドとポリ乳酸とを組み合わせたラクトソームは、生体親和性の観点から一歩進んでいる。さらに、ナノキャリア表面がポリマーブラシ構造で覆われており、細網内皮系への取り込みも著しく抑制されており、この点でもラクトソームは他のナノキャリアよりも優れている。特に、ナノキャリアにイメージングプローブを組み合わせて分子イメージングする試みは他には殆ど見られず、本開発が他に先駆けて先行している。

2 実用化に向けた波及効果

ラクトソームは、まず、PETプローブとして臨床試験に向けて開発が進んでいる。この他、他のイメージングプローブとの組合せも検討が始められており、新しいがんのイメージング剤として、いろんな面で波及効果がある。また、抗がん剤と組み合わせることで、DDSに展開でき、新たな抗がん剤投与方法として波及効果が見込める。

残された課題と対応方針について

新しいがんのイメージング剤として実用化されるには、これから5年から10年程度にわたる試験が必要となっている。イメージングプローブの最適化、粒径の最適化、体からのクリアランスの最適化、適がんの選定、毒性試験、体内動態、等、実用化にはさまざまな課題が残されている。これらに対し、京都大学医学部附属病院探索医療センターの流動プロジェクトにて、これらの課題を解決し、トランスレーショナルリサーチを展開する方針である。また、連携企業として島津製作所(株)が共同しているが、イメージング剤としてヒトに適用するには、製薬メーカーとの連携が必須である。臨床試験のデータが出始める頃には、連携する製薬メーカーを探し出す必要がある。この他、GLP規準でのブロックポリマーの合成や動物試験、ADME試験など、高い経費が必要となるが、これらの経費を工面するのも大きな課題である。

	JST負担分(千円)							地域負担分(千円)							合計	
	16年度	17年度	18年度	19年度	20年度	21年度	小計	16年度	17年度	18年度	19年度	20年度	21年度	小計		
人件費				0	0	0	0				31,824	23,330	2,674	57,822	57,828	
設備費	中間評価結果を受けて研究テーマの組み直しを行ったため、フェーズIについては様式1を参照されたい			7,437	4,032	0	11,469	中間評価結果を受けて研究テーマの組み直しを行ったため、フェーズIについては様式1を参照されたい				0	0	0	0	11,469
その他研究費(消耗品費、材料費等)				8,392	7,471	4,600	20,463					2,000	9,000	250	11,250	31,713
旅費				0	49	200	249					2,000	500	30	2,530	2,779
その他				14	8	0	22					1,592	1,667	154	3,413	3,435
小計				15,843	11,560	4,800	32,203					37,416	34,497	3,108	75,021	107,224

代表的な設備名と仕様 [既存(事業開始前)の設備含む]

JST負担による設備: Nicolet6700 FT-IR、ダイナミック光散乱測定装置、近赤外分光蛍光光度計一式、ポテンショ/ガルバノスタット

地域負担による設備: