

本件配布先:【産総研】経済産業記者会、経済産業省ペンクラブ、中小企業庁ペンクラブ、資源記者クラブ、
文部科学記者会、科学記者会、筑波研究学園都市記者会【信州大】長野市政記者会、松本市政記者会、医療タイムス社

転移性骨腫瘍を治療するための薬剤を内包したナノ複合体を開発

—転移性骨腫瘍による骨破壊の抑制に期待—

2021年1月7日

国立研究開発法人 産業技術総合研究所

国立大学法人 信州大学

■ ポイント ■

- ・ リン酸カルシウムを介することでカーボンナノホーンと破骨細胞抑制剤を複合化
- ・ 複合化により薬剤の破骨細胞抑制効果が増加し、少量投与でも高効率な破骨細胞の制御が可能
- ・ 転移性骨腫瘍部位への少量投与による痛みの緩和と薬効の増加の両立に期待

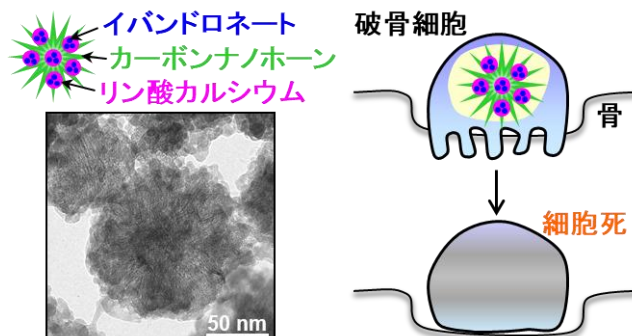
■ 概要 ■

国立研究開発法人 産業技術総合研究所【理事長 石村 和彦】(以下「産総研」という)ナノ材料研究部門【研究部門長 原 重樹】ナノバイオ材料応用グループ 中村 真紀 主任研究員、CNT 機能制御グループ 湯田坂 雅子 客員研究員らは、国立大学法人 信州大学【学長 濱田 州博】(以下「信州大」という)先鋭領域融合研究群 バイオメディカル研究所 齋藤 直人 所長らと共同で、破骨細胞の抑制剤を内包したナノ複合体を開発した。複合化により薬剤の効果の増加が確認されており、転移性骨腫瘍の治療に役立つと期待される。

転移性骨腫瘍では、破骨細胞の増殖を抑制することにより、骨破壊の軽減や痛みの緩和などによる患者の生活の質(QOL)の改善が見込まれる。今回、破骨細胞抑制剤であるイバンドロネートの効果を増加させるために、イバンドロネートをカーボンナノホーンとリン酸カルシウムとに複合化した破骨細胞抑制剤内包ナノ複合体(ナノ複合体)を新たに作製した。このナノ複合体はイバンドロネートの単独使用に比べて少量で破骨細胞の増殖を抑制した。このナノ複合体により、イバンドロネートの効果が増加された新しい転移性骨腫瘍治療法の開発への貢献が期待される。

なお、この技術の詳細は、2021年1月7日(米国東部標準時間)に米国化学会の学術誌 *ACS Applied Materials & Interfaces* にオンライン掲載される。

_____は【用語の説明】参照



破骨細胞抑制剤内包ナノ複合体の模式図(左上)、電子顕微鏡写真(左下)、破骨細胞に対して期待される役割(右)

本件配布先:【産総研】経済産業記者会、経済産業省ペンクラブ、中小企業庁ペンクラブ、資源記者クラブ、
文部科学記者会、科学記者会、筑波研究学園都市記者会【信州大】長野市政記者会、松本市政記者会、医療タイムス社

■ 開発の社会的背景 ■

骨を作る骨芽細胞と骨を溶かして吸収(骨吸収)する破骨細胞がバランス良く働くことにより、健康な骨が維持される。一方、骨に到達したがん細胞が増殖して転移性骨腫瘍を形成すると、破骨細胞が活性化されて骨吸収が進行するため、骨がもろくなり骨折や強い痛みを生じるなど患者の QOL が著しく低下する。また、壊された骨からがんを増殖させるタンパク質が放出され、がんが進展する。破骨細胞抑制剤であるビスホスホネートは骨の表面に強く吸着し、骨の成分と共に破骨細胞に取り込まれて細胞死を誘導する。破骨細胞が減ると骨吸収が抑えられ、骨の破壊や痛みの軽減と同時にがん細胞の増殖抑制も期待できる。しかし、ビスホスホネートは静脈内に投与されるため、全身循環による重篤な副作用の発生も報告されており、少量のビスホスホネートで効果が出る薬剤送達システムの実用化が望まれている。

■ 研究の経緯 ■

産総研では、直径 100 nm 程度の球状構造で物質吸着能力も高いカーボンナノホーン集合体が薬剤送達システムの薬剤運搬体として有用と考え、これまでに薬剤送達システムへの応用に適したカーボンナノホーンの表面修飾技術や薬剤複合化技術を開発してきた(2008年9月23日、産総研プレス発表)。また骨の主要無機成分であり、優れた生体親和性を示すリン酸カルシウムのナノメートル～サブマイクロメートルサイズの粒子が薬剤運搬体として有用と考え、薬剤や抗菌剤などとの複合粒子作製技術を開発してきた(2016年11月18日、産総研主な研究成果)。一方、信州大では、カーボンナノチューブなどのナノカーボン材料を用いた破骨細胞抑制剤の研究・開発を進めてきた(2014年4月18日、信州大学プレス発表)。

今回、カーボンナノホーンを薬剤運搬体とし、ビスホスホネートと複合化させることで、効果の増加と副作用の軽減を目指した。

なお、今回の研究開発は、独立行政法人 日本学術振興会 基盤研究(A)「癌転移骨環境を空間的・時間的に制御する生体活性付加カーボンの開発と安全性評価(2017～2021年度)、研究代表 齋藤 直人(信州大)」、挑戦的研究(萌芽)「転移性骨腫瘍治療を指向した機能性ナノカーボン粒子の創製(2020～2022年度)、研究代表 中村 真紀(産総研)」による支援を受けて行った。

■ 研究の内容 ■

今回、低毒性で破骨細胞への取り込みに適したサイズであるカーボンナノホーン集合体を薬剤運搬体として用いた。産総研の持つカーボンナノホーンの表面修飾・薬剤複合化技術やリン酸カルシウムの複合粒子作製技術を応用し、リン酸カルシウムを仲介させてカーボンナノホーンとビスホスホネートの一種であるイバンドロネートを複合化させることにより、破骨細胞抑制剤内包ナノ複合体(ナノ複合体)を作製した。強力な疎水基を持たないイバンドロネートは、疎水性の高いカーボンナノホーンにほとんど吸着せず直接複合化することができないため、イバンドロネートと親和性の高いリン酸カルシウムを仲介させることで複合化を実現できた。カーボンナノホーンとイバンドロネートをリン酸カルシウムの原料となるイオン水溶液(カルシウムイオンやリン酸イオンなどにより構成)に添加すると、カーボンナノホーン、イバンドロネート、リン酸カルシウムの3成分から成る破骨細胞抑制剤内包ナノ複合体を得ることができた。図1にナノ複合体の電子顕微鏡写真と元素分布を示す。

本件配布先:【産総研】経済産業記者会、経済産業省ペンクラブ、中小企業庁ペンクラブ、資源記者クラブ、
文部科学記者会、科学記者会、筑波研究学園都市記者会【信州大】長野市政記者会、松本市政記者会、医療タイムス社

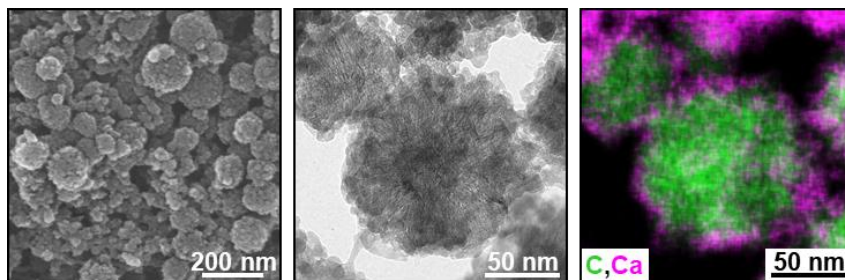


図 1 破骨細胞抑制剤内包ナノ複合体の走査電子顕微鏡写真(左)、透過電子顕微鏡写真(中)、炭素(C、緑色)とカルシウム(Ca、桃色)の元素分布(右)

信州大では破骨細胞のモデルとなる細胞を培養し、それに今回開発したナノ複合体分散液を添加してナノ複合体の細胞への影響を評価した。ナノ複合体は細胞内に多く取り込まれ、細胞生存率を低下させる細胞抑制効果を示した(図 2、赤)。添加したナノ複合体に含まれるのとほぼ同濃度のカーボンナノホーンやイバンドロネートを単独で添加しても細胞抑制効果は見られなかったことから(図 2、緑・青)、複合化によってイバンドロネートの破骨細胞抑制効果が増加したといえる。細胞内に取り込まれたナノ複合体はリソソームという器官に集積する(図3左)。リソソーム内部は弱酸性に保たれており、中性から弱酸性環境になるにつれて溶解性を増すリン酸カルシウムがリソソーム内で徐々に溶解し、イバンドロネートを放出(図3中)、破骨細胞の細胞死を引き起こしたと考えられる(図3右)。従って、今回開発したナノ複合体を転移性骨腫瘍部位に局所投与すれば、がん細胞により活性化された破骨細胞に積極的に取り込まれ、少量で効率的にイバンドロネートによる破骨細胞抑制効果を発揮すると予想され、また、全身性の副作用の軽減も見込まれるため、転移性骨腫瘍治療への応用が期待される。

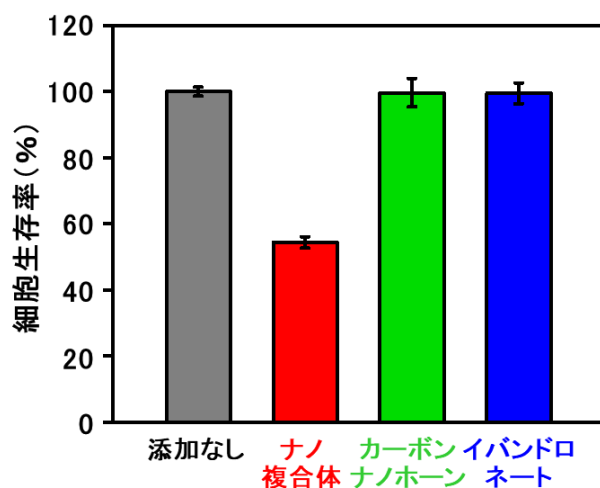


図 2 破骨細胞抑制剤内包ナノ複合体、カーボンナノホーン、イバンドロネート添加 48 時間後の細胞生存率(サンプルを添加しない系(灰色)を 100%として算出)

本件配布先:【産総研】経済産業記者会、経済産業省ペンクラブ、中小企業庁ペンクラブ、資源記者クラブ、
文部科学記者会、科学記者会、筑波研究学園都市記者会【信州大】長野市政記者会、松本市政記者会、医療タイムス社

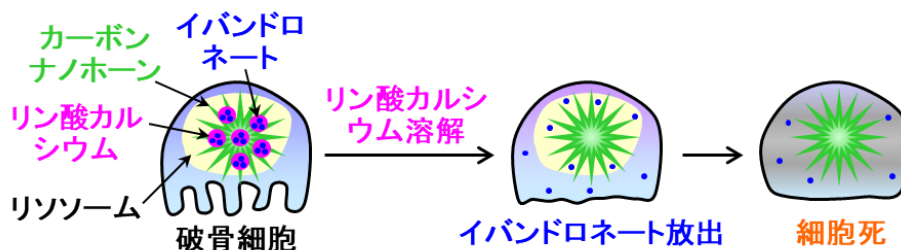


図3 破骨細胞に取り込まれた破骨細胞抑制剤内包ナノ複合体の予想される細胞内挙動の模式図

■ 今後の予定 ■

今後は動物実験などによる効果の検証を行い、それらの検証をもとに破骨細胞抑制剤内包ナノ複合体の構造および組成についてさらなる最適化を図り、より効率的に破骨細胞に取り込まれるように改良し、また、使用するビスホスホネートの種類なども検討して薬効を向上させ、臨床応用を目指す。

■ 論文情報 ■

論文名: Ibandronate-Loaded Carbon Nanohorns Fabricated Using Calcium Phosphates as Mediators and Their Effects on Macrophages and Osteoclasts

著者: Maki Nakamura, Katsuya Ueda, Yumiko Yamamoto, Kaoru Aoki, Minfang Zhang, Naoto Saito, Masako Yudasaka

雑誌名: ACS Applied Materials & Interfaces

DOI: <https://dx.doi.org/10.1021/acsami.0c20923>

本件配布先:【産総研】経済産業記者会、経済産業省ペンクラブ、中小企業庁ペンクラブ、資源記者クラブ、
文部科学記者会、科学記者会、筑波研究学園都市記者会【信州大】長野市政記者会、松本市政記者会、医療タイムス社

■ 本件問い合わせ先 ■

国立研究開発法人 産業技術総合研究所

ナノ材料研究部門 ナノバイオ材料応用グループ

主任研究員 中村 真紀 〒305-8565 茨城県つくば市東 1-1-1 中央第 5
TEL:029-861-4604 FAX:029-861-3005
E-mail:ma-ki-nakamura@aist.go.jp

ナノ材料研究部門 CNT 機能制御グループ

客員研究員 湯田坂 雅子 〒305-8565 茨城県つくば市東 1-1-1 中央第 5
TEL:029-861-4818 FAX:029-861-6290
E-mail:m-yudasaka@aist.go.jp

信州大学 先鋭領域融合研究群 バイオメディカル研究所

所長 齋藤 直人 〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1
TEL:FAX:0263-37-3552
E-mail:saitoko@shinshu-u.ac.jp

【取材に関する窓口】

国立研究開発法人 産業技術総合研究所 広報部 報道室
〒305-8560 茨城県つくば市梅園 1-1-1 中央第 1
つくば本部・情報技術共同研究棟 9F
TEL:029-862-6216 FAX:029-862-6212 E-mail:hodo-ml@aist.go.jp

国立大学法人信州大学 総務部 総務課 広報室
〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1
TEL:0263-37-3056 FAX:0263-37-2182
E-mail:kouhoushitsu@shinshu-u.ac.jp

本件配布先:【産総研】経済産業記者会、経済産業省ペンクラブ、中小企業庁ペンクラブ、資源記者クラブ、
文部科学記者会、科学記者会、筑波研究学園都市記者会【信州大】長野市政記者会、松本市政記者会、医療タイムス社

【用語の説明】

◆破骨細胞

骨を溶かして吸収する細胞。正常な骨では、骨を作る骨芽細胞と破骨細胞とがバランスよく働き、新陳代謝が行われている。

◆カーボンナノホーン

飯島澄男博士らのグループが1998年に発見したナノカーボン材料の一種。直径2~5nm、長さ40~50nm程度の先端の閉じたチューブ形状で、通常、数千本が放射状に寄り集まって直径100nm程度の球形集合体を形成している。とりわけ、薬剤送達システムの薬剤運搬体として期待されており、バイオメディカル分野で注目を集めている。

◆リン酸カルシウム

カルシウムイオンとリン酸イオンから成る無機化合物の総称。骨や歯の主要無機成分であり、優れた生体親和性、骨結合性、生体分子吸着特性などを示すことから、骨や歯の修復材、タンパク質の精製剤、薬剤送達システムの薬剤運搬体などに使用される。

◆ビスホスホネート

細胞死を誘導することで破骨細胞を抑制し、骨の吸収を防ぐ薬剤(破骨細胞抑制剤)の総称。リンー炭素ーリンという化学構造を基本骨格とする。骨粗しょう症や転移性骨腫瘍などの治療に用いられる。今回使用したイバンドロネートはビスホスホネートの一種。

◆薬剤送達システム

薬剤を患部に選択的に送り届けるためのシステム。必要な部位へ必要な量を送り届けることで、副作用を軽減し、薬剤の効果を高めることができる。

◆リソソーム

細胞内器官の一つで、細胞内消化の場である。内部に加水分解酵素を持ち、これらの酵素が働きやすい弱酸性(pH5程度)に保たれている。