

超低毒性量子ドットの開発と再生医療領域への応用

名古屋大学 未来社会創造機構 ナノライフシステム研究所

湯川 博

1. テーマ設定の背景

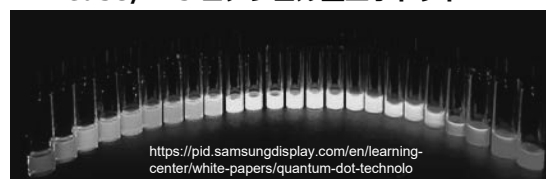
再生医療において、iPS細胞や体性幹細胞などの幹細胞、幹細胞からの再生細胞、及びミニ再生組織・臓器（オルガノイド）などを移植する細胞移植治療が重要な役割を果たしている。ただし、治療の安全性を担保し、効果を最大限に引き出すためには移植細胞、オルガノイドの生体内動態や集積箇所を正確に診断し、その結果に基づく治療方法の妥当性の検討、改良が不可欠である。しかし、これまで移植細胞を生体内で高感度にイメージングして診断する技術の確立は十分ではない。既に臨床応用されているイメージング診断技術（モダリティ）、例えば、超音波、X線CT、MRI、PETなどでは、解像度の限界から移植細胞を一細胞レベルで検出することは極めて難しいのが現状である。

そのため、申請者は優れた蛍光特性（超高輝度、超安定性、超耐光性、近赤外発光、低コスト）を有する半導体金属ナノ粒子である量子ドット（Quantum Dots: QDs）に注目し、研究を進めてきた。そして、再生医療への応用として、「生体の窓」と称される、生体の透過性が高い近赤外領域（NIR：波長700 nm～1,500 nm）に強い蛍光を示す量子ドットに生体適合性を付与し、幹細胞の高効率標識技術の構築、幹細胞、再生細胞への影響評価、及び移植細胞の*in vivo* 蛍光イメージングなどに取り組み、成果を挙げてきた（図1）。

しかし、従来からの量子ドットの多くは細胞に対して強い毒性を示すセレン化カドミウム（CdSe）等が用いられており、細胞はもちろん、生体への毒性も懸念されていた。そのため、医学研究に取り組む先生方から、Cd（カドミウム）、Pb（鉛）、As（ヒ素）、Hg（水銀）など規制対象元素のクラス1に分類される毒性の高い元素を

含まない低毒性で安全性の高い量子ドットが求められていた¹⁾⁻³⁾。

CdSe/ZnS コアシェル型量子ドット



量子サイズ効果による ■ 超高輝度 ■ 超安定性 ■ 低コスト
優れた蛍光特性 ■ 超耐光性 ■ 近赤外発光

量子ドットによる
幹細胞ラベリング

In vivo 蛍光イメージング

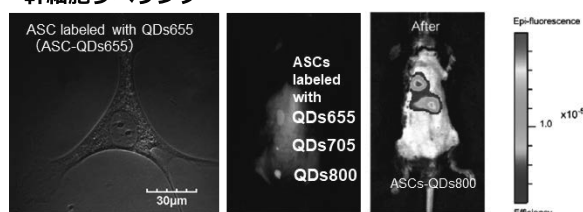


図1 QDsによる移植細胞 *in vivo* 蛍光イメージング

2. 素形材分野との関連性

申請者は、ディスプレイ、太陽電池、及び通信分野などの産業分野に応用されていた半導体金属ナノ粒子である量子ドットの組成や構造を、細胞や生体にとって優しく広く応用可能なものに最適化することで、生物・医学応用に展開してきた。すなわち、量子ドットの合成・加工・計測技術（ナノテクノロジー）を最先端生物・医学領域である細胞移植治療（再生医療）に応用することで、量子ドットによる蛍光イメージング技術を、これまで極めて困難であった移植細胞の生体内動態、及び集積組織・臓器を正確に診断できる技術に発展・進展させたとともに、幅広い生物・医学研究に応用可能な量子ドットの製品化にも貢献することができた。

3. 研究開発の成果

本研究開発では、これまで極めて困難であった移植細胞の生体内動態と組織・臓器への集積・生着を詳細にイメージング解析可能で、且つ、主な毒性原因となっていたCd（カドミウム）を含有しない超低毒性で生体適合性の高い量子ドット（ZQC）の合成に成功した。これにより、従来の量子ドットでは毒性が原因で制限があった幹細胞への応用を広く可能とすることが出来たところに大きな研究開発の成果がある（図2）。

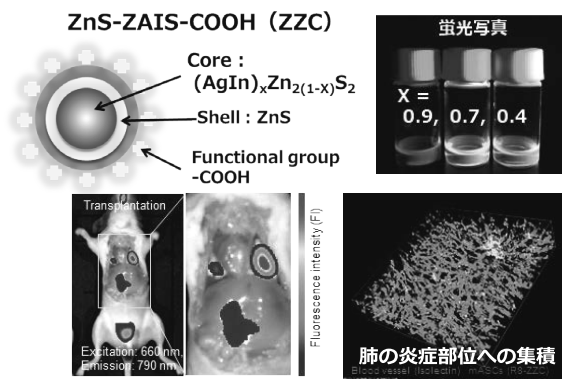


図2 超低毒性量子ドット（ZQC）による移植細胞 *in vivo* 蛍光イメージング

また、再生医療を実現するためのプロジェクトである「再生医療実現拠点ネットワーク事業」(AMED) の新しい基盤技術を開発する技術開発個別課題（2013-2018年）において主に創出された。本プロジェクトは基礎医学研究課題が多いなか、本研究は非常に異彩を放つ独創的な工学研究であったが、再生医学研究への高い貢献度が評価された。その結果、様々な疾患に対する再生医療の臨床応用を目指す先生方と共同研究が実現し、現在も共同研究を継続している。これまでに肝再生、骨・軟骨再生、角膜再生、肺再生、下垂体再生などの多くの領域において本技術が応用され、共同研究成果を創出することができた。更に、産学連携を通して、ZQCの製品

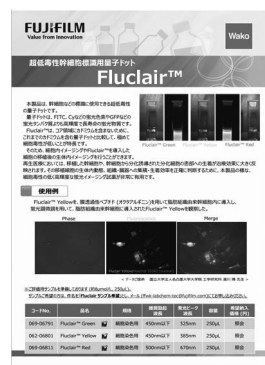


図3 Fluclair™パンフレット

化（商品名：Fluclair™（湯川命名）、販売：富士フイルム和光純薬（株）、製造：（株）村田製作所）に成功することが出来たところにも大きな研究開発の成果がある（図3）。

4. 訴求点

訴求点としては、社会貢献として、本研究成果により非常に弱い再生細胞の標識や数種類の再生細胞のマルチカラーイメージングも可能となることから、今後の産生医療の本丸と位置付けられる数種類の再生細胞から構成されるオルガノイド（組織様細胞集団）やミニ臓器（臓器原基）の各細胞の診断も可能にできると期待される。そして、将来的には、本研究成果が再生医療における新しい分析診断技術として確立され、日本を含めた世界の前臨床試験における幹細胞イメージング診断技術のスタンダードとなることが期待される。これにより、世界中が求める再生医療の益々の安全性の向上、実用化の加速に貢献すると同時に、量子ドットの蛍光計測・元素分析により、高精度に解析可能なイメージング診断装置や微量元素分析機器の開発・実用化による新規医療産業の創出・育成にも貢献が期待される。

参考文献

- 1) Ogihara Y., *Yukawa H., Kameyama T., Nishi H., Onoshima D., Ishikawa T., Torimoto T., Baba Y.* Labeling and *in vivo* visualization of transplanted adipose tissue-derived stem cells with safe cadmium-free aqueous ZnS coating of ZnS-AgInS₂ nanoparticles. *Sci. Rep.*, 2017; 7: 40047.
- 2) *Yukawa H., *Baba Y. *In vivo* fluorescence imaging and the diagnosis of stem cells using quantum dots for regenerative medicine. *Anal. Chem.*, 2017; 89: 2671-2681.
- 3) Minchuan L., *Yukawa H., Baba Y. Micro/Nano-fluidic devices and *in vivo* fluorescence imaging based on quantum dots for cytologic diagnosis. *Lab on a Chip*, 2022; 22: 2223-2236. **Front Cover**