

機能性磁性ナノ粒子を用いたがん治療法の開発

名古屋大学 大学院工学研究科 教授
井藤 彰

1. テーマ設定の背景

日本人の二人に一人はがんに罹り、三人に一人は死亡している。高度高齢化が進む中、体の負担が小さく効果の高いがん治療法の開発が望まれている。筆者は、磁性ナノ粒子が交流磁場で発熱する原理を利用して、がんを熱で殺す新しい治療法の開発を行っている。生体適合性の高いマグネタイト (Fe_3O_4) のナノ粒子 (直径 10 nm) を合成し、その表面を様々な生体材料 (バイオマテリアル) でコートすることで、体内で安定性が高く、がんだけに結合する機能性磁性ナノ粒子を開発してきた。機能性磁性ナノ粒子を体内に投与して腫瘍組織に集積させ、さらに体外から交流磁場を照射して磁性ナノ粒子の発熱でがん細胞を熱で殺す治療法を開発した。この治療法はナノテクノロジーを利用した新しいがん治療法であり、皮膚がんを臨床研究を始めている。現在、深部のがんに対しての臨床の適用拡大を目指して研究を進めている。

2. 素形材分野との関連性

素材としての酸化鉄は、交流磁場照射下で発熱する魅力的な性質をもつ。体内に注射するための注射液としては、この無機材料を 10 nm ほどのナノ粒子化して水分散性にする必要がある。また、この無機材料を生体内に投与するためには、表面処理が必要であり、生体内の細胞膜を模倣したリン脂質¹⁾ や免疫系に捕食されない高親水性ポリエチレングリコール鎖で磁性ナノ粒子表面をコートし、さらにがん細胞と出会った時にだけ結合する能力を付与するために、がん細胞に特異的に結合する抗体タンパク質や化学物質で修飾することで「機能性磁性ナノ粒子」を開発している (図 1)。

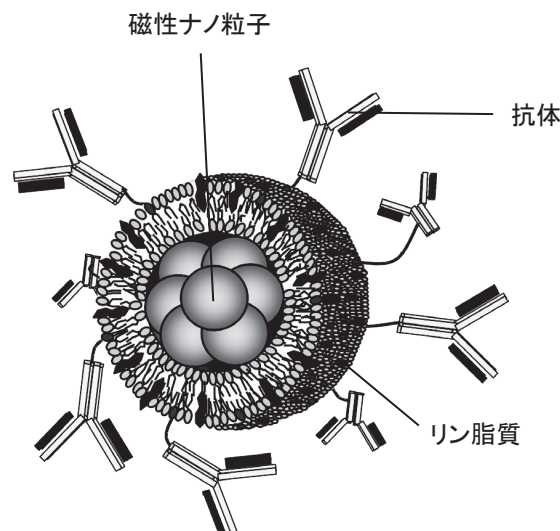


図1 機能性磁性ナノ粒子の例 (抗体結合型磁性ナノ粒子)

3. 研究開発の成果

筆者らは、磁性ナノ粒子であるマグネタイトが交流磁場で発熱する性質を利用して、患者の体外から交流磁場を照射することでがん細胞を加温して殺傷する温熱療法の開発を行ってきた (図 2)。磁性ナノ粒子を腫瘍組織に選択的に送達させるために、リン脂質二重膜のカプセルであるリポソームに包埋し、リポソーム表面にがん細胞特異的な抗体を結合させた腫瘍標的型磁性ナノ粒子を開発した。前臨床研究において、動物モデル (マウス・ラット・ウサギ) の腫瘍 (皮膚がん・

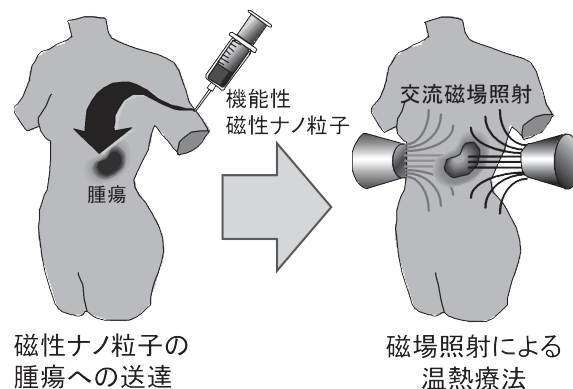


図2 機能性磁性ナノ粒子を用いた温熱療法

乳がん・前立腺がん・脳腫瘍・舌がん) で計 96%の非常に高い完全退縮率を達成した²⁾。薬剤(抗がん剤)ではない無機材料である酸化鉄磁性ナノ粒子が交流磁場中で発熱する性質を利用して、がん細胞を熱で殺す工学的な新しいがん治療法を開発して実用化を推進してきた。

興味深いことに、磁性ナノ粒子を用いて温熱療法を施すと、分子シャペロンであるHSP70タンパク質を介した抗腫瘍免疫が誘導されることを見だし、分子細胞生物学的アプローチでこのメカニズムを解明した。これは「熱でがんを殺す治療法」とみなされてきた温熱療法からは全く予想できなかった生体反応であり、原発がんを治療すれば転移がんをも免疫によって殺傷できる可能性を秘めている。

エビデンスに基づいた新しいがん治療法として、皮膚がんであるメラノーマ(悪性黒色腫)をターゲットに臨床研究が開始され、実際の臨床での有効性も確認されつつある。特に患者の体内において抗腫瘍免疫が誘導され、リンパ節転移にまで効果が期待される画期的ながん治療法になりえることが分かってきた。臨床応用可能な機能性磁性ナノ粒子を作製し、実用化研究に着手しつつ、抗腫瘍免疫機能の発見という作用メカニズムの解明まで一貫した研究成果をあげた。

4. 訴求点

筆者は、磁性ナノ粒子が交流磁場中で発熱する性質を利用して、体内のがん細胞を熱で殺す工学的な新しいがん治療法を開発して実用化を推進した。これまでに、前臨床研究において、動物モデル(マウス・ラット・ウサギ)の腫瘍(皮膚がん・乳がん・前立腺がん・脳腫瘍・舌がん)で90%以上の非常に高い完全退縮率を達成した。動物実験の有効性を受け、臨床応用可能な機能性磁性ナノ粒子を作製し、臨床研究に着手しつつ、抗腫瘍免疫機能の発見という作用メカニズムの解明まで一貫した研究成果をあげた。特に抗腫瘍免疫の誘導により、がん細胞を熱で殺傷する本治療法は、転移がんにも治療効果が期待されるがん治療法

になることを証明した。

最近、エビデンスに基づいた新しいがん治療法として、皮膚がんであるメラノーマ(悪性黒色腫)をターゲットに臨床研究が開始され、実際の臨床での有効性も確認されつつある。これまでに4名のメラノーマ患者が臨床研究にエントリーし、1名がCR(Complete Response, 完全寛解)と判定された。メラノーマのステージIVで、他の治療法では効果がなかった患者を治癒するといった強力な治療効果が示されてきており、今後の社会への貢献度は高いと考えられる。

現在、名古屋大学大学院工学研究科において、臨床における治療効果を高めるための免疫誘導法と、皮膚がんのような表層に存在する腫瘍でなく、深部がんである膀胱がん等をターゲットした磁性ナノ粒子を用いた温熱療法の研究開発を行っている。

参考文献

- 1) M. Kaneko, H. Yamazaki, T. Ono, M. Horie and A. Ito, Effective magnetic hyperthermia induced by mitochondria-targeted nanoparticles modified with triphenylphosphonium-containing phospholipid polymers, Cancer Science, Vol. 114, No. 9, pp. 3750-3758 (2023)
- 2) A. Ito, M. Shinkai, H. Honda and T. Kobayashi, Medical application of functionalized magnetic nanoparticles, Vol. 100, No. 1, pp. 1-11 (2005)