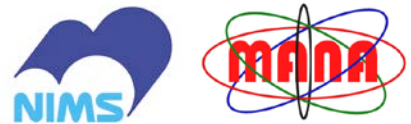


同時発表：
筑波研究学園都市記者会（資料配布）
文部科学記者会（資料配布）
科学記者会（資料配布）



抗癌活性を有する“ナノファイバーメッシュ”を作製

—温熱療法と化学療法を同時に実現させ上皮性癌細胞の自然死誘導に成功—

解禁日時：平成25年6月14日19時

平成25年6月12日

独立行政法人 物質・材料研究機構

概要

1. 独立行政法人物質・材料研究機構（理事長：潮田 資勝）国際ナノアーキテクトニクス研究拠点（拠点長：青野 正和）生体機能材料ユニット（ユニット長：青柳隆夫）の荏原充宏 MANA 研究者らは、癌の温熱療法（ハイパーサーミア）と化学療法（抗癌剤治療）を同時に実現させることが可能なナノファイバーのメッシュを新たに開発しました。このナノファイバーメッシュを用いることで、上皮性の癌細胞を効率的に自然死（アポトーシス）させることに成功しました。
2. 上皮性の悪性腫瘍のひとつである扁平上皮癌は多くの組織で認められる癌で、例えば、食道癌の90%以上、子宮頸部癌の80%以上、肺癌の30%以上は扁平上皮癌が占めているといわれています。治療方法は、癌の進行度によって手術、放射線療法、化学療法が三本柱となっていますが、これらに加え、近年高い注目を集めているのが温熱療法です。これは癌細胞が正常な細胞と比べ熱に弱いことを利用し、がん細胞を死滅させるものです。しかも温熱療法は、化学療法などと併用することで抗癌剤の効果が向上することがわかっています。しかし、実際に温熱療法と抗癌剤投与を併用するには、独立した2つの治療法を別々に行わなければならないと、これまで、同じ場所で同じタイミングで精密に制御することが困難でした。
3. 今回の研究では、この問題を克服し、上皮性悪性腫瘍に対して温熱療法と化学療法を同時に行う方法の開発に成功しました。開発したのは患部に直接貼れるメッシュ状の材料で、温度応答性高分子、磁性ナノ粒子、抗癌剤を組み合わせたハイブリッド材料です。これまでも磁性ナノ粒子を用いた磁気温熱療法などが開発されておりますが、磁性ナノ粒子をそのまま体内に投与するため、患部でのハンドリングの難しさや磁性ナノ粒子自体の安全性が懸念されています。本ナノファイバーメッシュはハンドリングしやすく、内視鏡手術などでも使えます。また、ファイバー内の磁性粒子は安定に存在するため体内への拡散も抑えられ、磁性粒子を直接投与する方法と比べて安全性は高いと考えられます。
4. このナノファイバーメッシュは、自己発熱体である磁性ナノ粒子を含んでいるため、交流磁場をかけることでファイバーを加熱することができます。そして生じた熱に反応し、温度応答性高分子が収縮することで、内部の抗癌剤を外部に放出させます。ヒトメラノーマ細胞株を用いてこのファイバーの抗癌活性を調べたところ、交流磁場をかけると癌細胞の自然死誘導を ON-OFF 制御可能であることが明らかとなりました。本開発は、体外からの刺激によってのみ、患部での加熱と薬物放出を同時に ON-OFF 制御できるため、病気の治療の時空間制御（任意のタイミング・場所での薬の投与など）が求められている21世紀において、次世代医療材料の開発の大きな前進となると考えられます。
5. 本研究成果は、科学雑誌「Advanced Functional Materials」のオンライン速報版で日本時間平成25年6月14日19:00（現地時間14日12:00）に公開されます。

研究の背景

上皮性の悪性腫瘍のひとつである扁平上皮癌は、口腔・舌・咽頭・食道・声帯・気管・気管支・喉頭・肛門・女性の外陰部・膣・子宮頸部・子宮腔部などの重層扁平上皮に覆われた粘膜、および皮膚などで認められる癌です。例えば、食道癌の90%以上、子宮頸部癌の80%以上、肺癌の30%以上は扁平上皮癌が占めているといわれております。治療方法としては、癌の進行度によって手術、放射線療法、化学療法が三本柱となっております。近年、癌細胞が正常な細胞と比べて熱に弱いことを利用した温熱療法（ハイパーサーミア）が注目されております。さらに温熱療法は薬効の向上や疼痛緩和などにも効果があるため、化学療法などとの併用に高い期待がよせられています。そこで今回、上皮性悪性腫瘍の治療のため、温熱療法と化学療法を同時に行え、かつ、患部に直接貼れるメッシュ状の材料を開発しました（図1）。

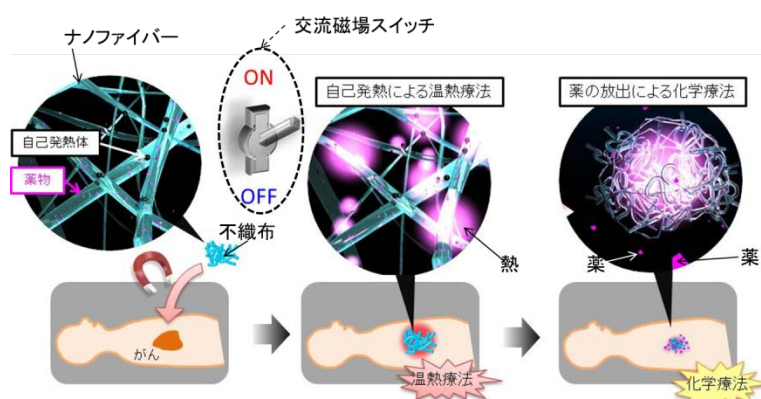


図1. 自己発熱/抗癌剤放出機能を有するナノファイバーメッシュを用いた癌治療

成果の内容

温度応答性高分子を電解紡糸法によってナノファイバー状に加工し、不織布を作製しました（図2a）。この際、ファイバー内には磁性ナノ粒子が包含されているため、交流磁場の印加によって内部の磁性ナノ粒子を自己発熱させ、ファイバーを加熱することに成功しました（図2b）。また、自己発熱で生じた熱に応答して、温度応答性高分子が脱水するため、内部の水とともに内部の抗癌剤を外部に放出させることができます（図2c）。ヒトメラノーマ細胞株を用いてこのファイバーの抗癌活性を調べたところ、交流磁場の印加によって癌細胞増殖が大幅に抑制できることが明らかとなりました。磁性粒子入りファイバーおよび抗癌剤投与をそれぞれ単独におこなった場合と比べ、両方を含有するナノファイバーを細胞に添加したときにもっとも高い殺傷能力(70%)を示しました（図3a）。また、初期および後期のアポトーシスを調べるため、Annexin V および TUNEL 染色をそれぞれ行った結果、抗癌剤と磁性粒子を含むナノファイバーメッシュを加えた際に蛍光が見られました（図3b）。これは癌細胞がアポトーシスしていることを示しております。つまり、ナノファイバーメッシュを癌細胞上に乗せ、交流磁場を加えることで癌細胞を効果的にアポトーシスさせることができたのです。

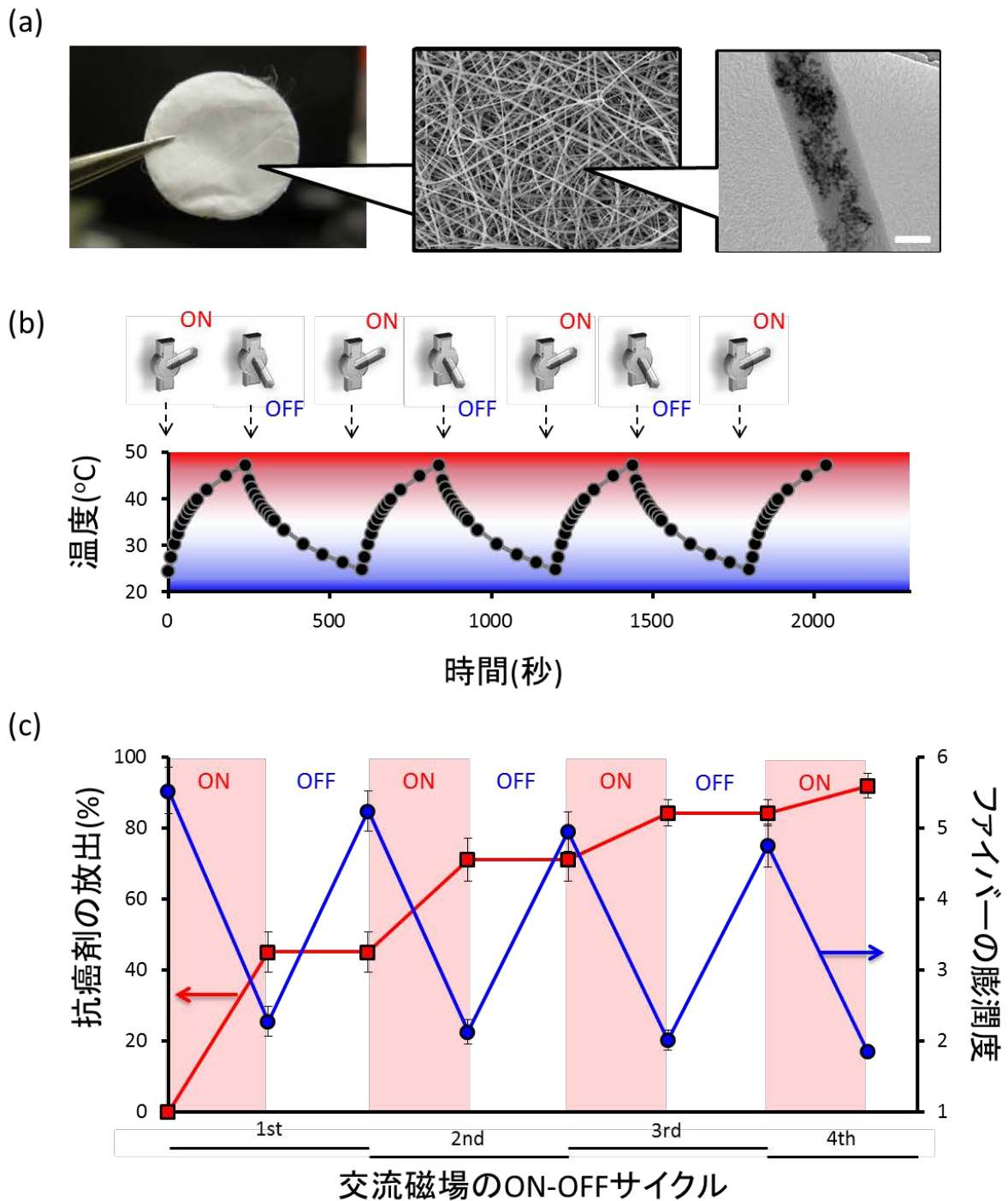


図2. (a)ナノファイバーメッシュのSEM (中央) およびTEM (左; bar 200nm) 写真。(b)交流磁場の ON-OFF 切り替えに応答したナノファイバーメッシュの発熱挙動。(c)交流磁場の ON-OFF 切り替えに応答したナノファイバーメッシュの膨潤・収縮変化とそれに伴う抗癌剤の放出。

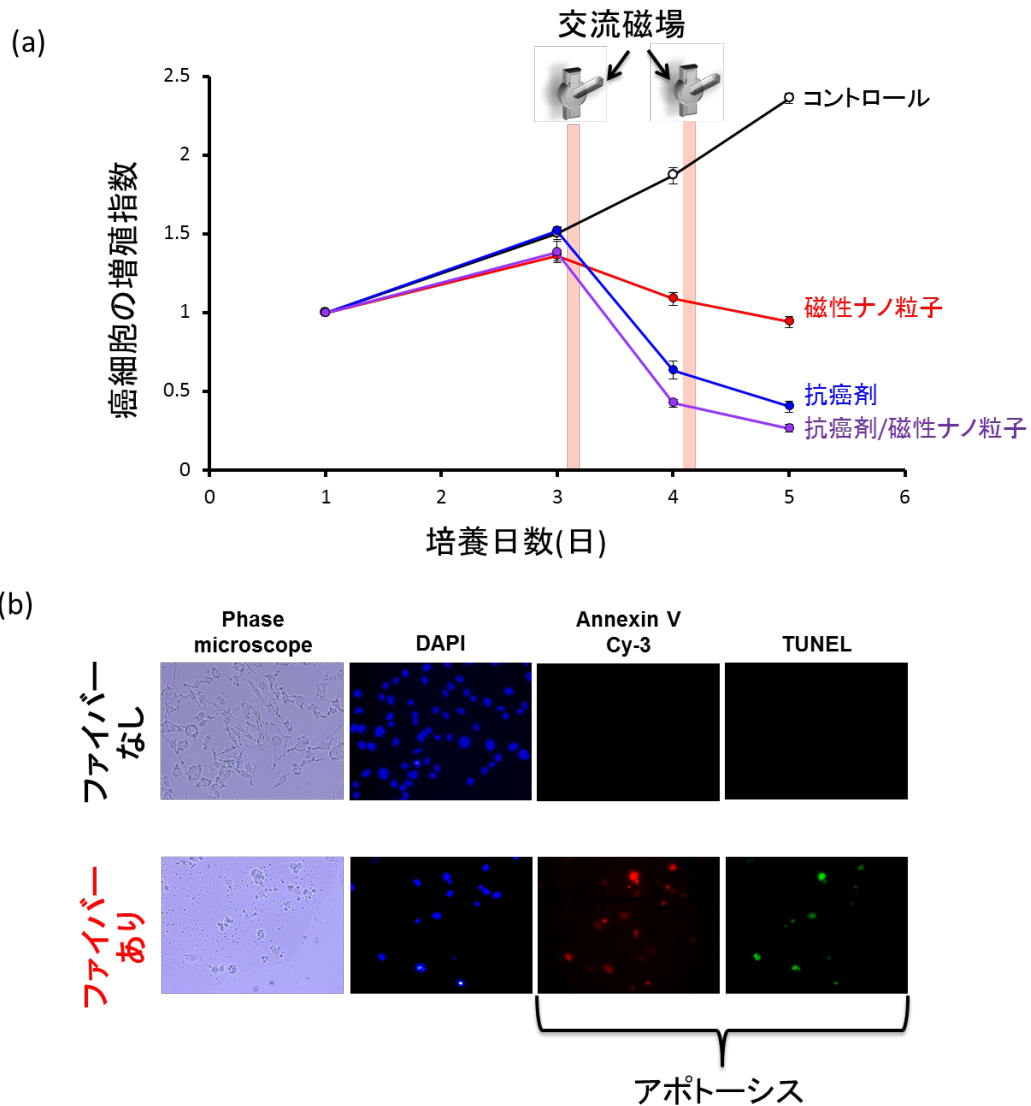


図3. (a)ナノファイバーメッシュの癌細胞増殖抑制実験。(b)ナノファイバーメッシュのアポトーシス誘導実験。初期および後期のアポトーシスを Annexin V および TUNEL 染色によってそれぞれ評価した。

波及効果と今後の展開

治療技術の進歩に伴って、最近では癌細胞が粘膜内だけにとどまる場合は、内視鏡による治療などが行えるようになってきております。すなわち、ハンドリングがしやすく、かつ、それ自体が抗癌活性を有するメッシュ状の材料の開発は、癌患者の生存率の向上のみならず、低侵襲治療法の提供にもつながると考えられます。例えばこの材料の想定される治療法としては、内視鏡で癌を取り除いた後、患部にこのメッシュを直接貼り、外から任意のタイミングで磁場をかけることで、癌を効率的に消滅させることが考えられます。また本材料は、抗癌剤や磁性粒子以外にも様々な物質の内包が容易に行えるため、

生体透過性の高い近赤外応答材料や、その他の薬物との併用、さらには生分解性を付与することでより機能的なファイバーメッシュの開発につながると考えられます。

掲載論文

題目 : A Smart Hyperthermia Nanofiber with Switchable Drug Release for Inducing Cancer Apoptosis

著者 : Young-Jin Kim, Mitsuhiro Ebara, and Takao Aoyagi

雑誌 : Advanced Functional Materials(2013) (巻・号・ページは現時点では未定)

用語解説

(1)扁平上皮癌

上皮性の悪性腫瘍のひとつで、口腔・舌・咽頭・食道・声帯・気管・気管支・喉頭・肛門・女性の外陰部・膣・子宮頸部・子宮腔部などの重層扁平上皮に覆われた粘膜、および皮膚などで認められる

(2)ハイパーサーミア

温熱療法。通常は40～45°C程度の温度を使った癌に対する温熱療法を意味するが、癌治療以外にも薬効果の向上や疼痛緩和などを目的としても使用される

(3)アポトーシス

多細胞生物を構成する細胞の死に方の一種であり、細胞内外の環境の悪化による細胞死であるネクローシスに対して、個体をより良い状態に保つために積極的に引き起こされる、細胞の自殺すなわちプログラムされた細胞死のことである

(4)電解紡糸法

高分子溶液をノズルから極細化して電極に向けて噴出させ、電極上で捕集することにより紡糸する技術

本件に関するお問い合わせ先

(研究内容に関すること)

独立行政法人物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 (MANA)

主任研究者 青柳 隆夫 (あおやぎ たかお)

E-mail: AOYAGI.Takao@nims.go.jp

TEL: 029-860-4179

URL: http://www.nims.go.jp/mana/people/principal_investigator/t_aoyagi/index.html

独立行政法人物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 (MANA)

MANA 研究者 荻原 充宏 (えばら みつひろ)

E-mail: EBARA.Mitsuhiro@nims.go.jp

TEL: 029-860-4775

URL: http://www.nims.go.jp/mana/people/mana_scientist/m_ebara/index.html

(報道担当)

独立行政法人物質・材料研究機構 企画部門 広報室

〒305-0047 茨城県つくば市千現 1-2-1

TEL: 029-859-2026

FAX: 029-859-2017