



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO



ICONM
Innovation Center of NanoMedicine



Tokyo Tech

QST

量子科学技術研究開発機構

「がんの悪性度を検知する『ナノマシン造影剤』を開発」

1. 発表者：

片岡 一則 (ナノ医療イノベーションセンター センター長、東京大学政策ビジョン研究センター 特任教授)

西山 伸宏 (東京工業大学 科学技術創成研究院 教授、ナノ医療イノベーションセンター 主幹研究員)

米 鵬 (MI PENG) (ナノ医療イノベーションセンター 主任研究員)

青木 伊知男 (量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 チームリーダー)

2. 発表のポイント

- ◆がんの内部で、治療抵抗性を持つ悪性度の高いがん細胞が存在する「腫瘍内低酸素領域(注1)」を臨床で普及したMRIにより高感度で可視化できる「ナノマシン造影剤(注2)」の開発に成功しました。
- ◆ナノマシン造影剤は、既存のMRI造影剤より腫瘍のみを検出する特異性や検出感度に優れ、1.5 mmの微小な転移したがんを高感度で検出することができました。
- ◆ナノマシン造影剤は、がんの早期発見、転移を見つけること、治療効果を予測すること、治療効果判定への応用が期待でき、将来的に見落としの無い確実性の高いがん診断と治療が可能になることが期待されます。

3. 発表概要：

ナノ医療イノベーションセンター 片岡一則センター長(東京大学政策ビジョン研究センター 特任教授)と米鵬主任研究員、東京工業大学西山伸宏教授、量子科学技術研究開発機構青木伊知男チームリーダーらは、がん内部の微小環境で悪性度や治療抵抗性に関する「腫瘍内低酸素領域」を高感度でMRIにより可視化できるナノマシン造影剤を開発しました。がん内部の低酸素領域には薬剤が十分に届きにくく、また放射線治療の効果も低くなるなど治療への抵抗性を示し、より悪性度の高いがんに変化して転移を引き起こす原因領域とされ、注目されています。開発したナノマシン造影剤は、がん組織の微小環境を検知して、MRIの信号強度を増幅するこれまでに無い機能を有しており、既存のMRI造影剤よりも優れた腫瘍特異的イメージングを可能にすることを研究チームは明らかにしました。また、ナノマシン造影剤を利用することにより、直径わずか1.5 mmの肝臓へ転移した微小な大腸がんを高感度で検出することにも成功しています。このようにナノマシン造影剤は、臨床で広く利用されている生体検査と比べて極めて低侵襲的で、体内のあらゆる臓器・組織に適用できる「イメージングによる病理診断技術」としての実用化が期待されます。また、ナノマシン造影剤は、治療において、治療前の効果の予測や治療後の迅速効果判定にも応用でき、将来的には、見落としの無い確実性の高いがん診断を可能にし、先手を打った、より確実な治療が可能になるものと期待されます。

4. 発表内容：

MRI は、放射線を使わず、磁石により体内を画像化する体に優しい診断装置です。高解像度の断層イメージングが可能で、国内で 6000 台程度が稼動するなど広く普及しています。日本国民の死因の第一位である悪性腫瘍（がん）の MRI 診断においては、高感度化、がん組織の検出力（特異性）の向上、診断情報の高度化（微小環境の変化など）が望まれており、そのための技術開発が世界中で行われています。MRI 装置の開発が進められる一方で、安全で、より高性能な造影剤の開発が、近年強く求められています。このような背景において、研究チームは、生体に対して安全で、がん組織での低 pH 環境に反応して溶解する「リン酸カルシウムナノ粒子」に MRI 造影効果を有するマンガン造影剤を搭載したナノマシン造影剤を開発しました。このナノマシン造影剤は、造影剤を内包した内核が、生体適合性に優れた高分子材料の外殻で覆われています。ナノマシン造影剤は、血流中の環境（pH 7.4）では安定ですが、腫瘍内の低 pH（6.5-6.7）において pH に応じてマンガン造影剤をリリースします。加えて、ナノ粒子から放出したマンガン造影剤が、がん組織でのタンパク質と結合することによって、信号が約 7 倍に増幅する性質があります。これらの結果より、ナノマシン造影剤は、腫瘍の内部の pH（6.5-6.7）の僅かな変化に反応して、MRI 信号を変化させる特性を有するものと研究チームは考えました。

そこで、ナノマシン造影剤をがん細胞の皮下移植モデルマウスに投与し、MRI 計測を行ったところ、投与 30 分で腫瘍全体が造影され、時間の経過とともに腫瘍中心部の信号強度が増大することが確認されました（図 1）。この MRI 信号強度の変化は、臨床で広く利用されている造影剤（マグネビスト、Gd-DTPA）による信号強度変化よりもはるかに大きく、ナノマシン造影剤の固形がんのイメージングにおける有用性が示されました。また、腫瘍中心部で信号が顕著に増大する部分は、組織切片の免疫染色の結果から、がんの「低酸素領域(Hypoxia)」と一致し、加えて、がんの内部で乳酸が溜まる部位とも一致していたことから、ナノマシン造影剤は腫瘍内の僅かな pH 変化を可視化し、結果として「低酸素領域を高感度かつ高精度でイメージングできる」ことが明らかになりました（図 2）。さらに、このナノマシン造影剤をわずか 1.5mm の小さな大腸がんの肝転移（注 3）モデルにおいて MRI で計測したところ、既存の肝がん用 MRI 造影剤でもあるプリモビストよりも優れた検出力を示すことが明らかになりました（図 3）。低酸素領域は、抗がん剤治療や放射線治療に対して抵抗性を示すことが知られており、がんの内部に低酸素領域を持つかどうかを調べることは、治療方針の決定や治療効果の検証に大変重要です。現在の医療では、がん内部に低酸素領域を持つかどうかを調べることは一般的ではなく、検査法も放射線被ばくを伴う解像度の低い方法しかありませんでした。本開発により、悪性度の高いがん細胞が潜む低酸素領域を、放射線被ばくなく、高い解像度で三次元的に解析する手段が得られ、今後、がんの性質を見極める高度な診断や、効果を確認しながら治療や創薬を進める新しい医療の形成が期待できます。

今回得られた結果に関して、重要なこととして、臨床で最も広く普及している、比較的安価な低磁場 1 テスラ MRI により得られたものであり、高価で導入台数の少ない高磁場 MRI を必要としないことが挙げられます。本ナノマシン造影剤は、低磁場の MRI 装置において、特に優れた信号上昇を示すことも示されています。ナノマシン造影剤は「いつでも、どこでも、だれでも」利用でき、病変部位の検出の高感度化と診断情報の高度化を可能にする革新的 MRI 造影剤として今後の展開が期待されます。

なお、本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）の研究開発事業「センター・オブ・イノベーション（COI）プログラム」の支援によって行われました。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Nature Nanotechnology 誌」（オンライン発行：5月16日）

論文タイトル：A pH-activatable nanoparticle with signal amplification capabilities for non-invasive imaging of tumour malignancy

著者：Peng Mi, Daisuke Kokuryo, Horacio Cabral, Hailiang Wu, Yasuko Terada, Tsuneo Saga, Ichio Aoki*, Nobuhiro Nishiyama*, Kazunori Kataoka*

（*責任著者）

DOI 番号：10.1038/NNANO.2016.72

【Nature Nanotechnology について】

Nature Nanotechnology は、Nature Publishing Group が発行しているナノテクノロジーに関する専門誌で、2006年に創刊されました。インパクト・ファクターは34.048（2015年発表）でナノサイエンス・ナノテクノロジーの分野では1位の学術誌として高い評価を得ています。

参考 URL：<http://www.nature.com/nnano/index.html>

6. 問い合わせ先：

【研究内容に関する事項】

公益財団法人 川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター
センター長 片岡 一則

ナノマシン造影剤に関して：

東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所
教授 西山 伸宏

MRI に関して：

量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所
チームリーダー 青木 伊知男

【その他に関する事項】

公益財団法人 川崎市産業振興財団 COINS 支援事務局
松枝 温子

7. 用語解説：

注1 腫瘍内低酸素領域 (Hypoxia)

がん細胞の無限増殖やアポトーシス（機能的な細胞の自然死）の回避等に代表されるがんの特性は、がん細胞の増殖速度と腫瘍血管の形成速度とのアンバランスを引き起こします。結果として、悪性腫瘍の内部には、十分な酸素が供給されない低酸素領域が生じます。また、腫瘍の増殖に遅れて構築される腫瘍血管は正常組織のそれと比較して脆弱であり、かつ遮断や逆流を繰り返すため、腫瘍血管の近傍にも一過性の低酸素環境が生じることが知られています。このような低酸素環境にあるがん細胞は一般的に抗がん剤に抵抗性を示します。また、エックス線やガンマ線の殺細胞効果は酸素の存在に強く依存することから、低酸素環境にあるがん細胞は放射線治療にも抵抗性を示すことが報告されています。さらに、低酸素環境にあるがん細胞は運動・遊走能（移動能力）を高めることによって劣悪な環境からの回避を図り、これががんの転移・浸潤能の高めることにつながると言われています。そして、がんの低酸素環境は、がんの治療に関してとても重要です。

注2 ナノマシン造影剤

ナノマシン造影剤は、がん組織での低 pH 環境に応答して溶解する「リン酸カルシウムナノ粒子」に MRI 造影剤を搭載したナノマシン造影剤です。このナノマシン造影剤は、造影剤を内包した内核が、生体適合性に優れた高分子材料の外殻で覆われています。ナノマシン造影剤は、血流中の環境(pH7.4)で安定に保持でき、腫瘍内の pH (6.5-6.7) において pH に応じてマンガニオンをリリースします。加えて、ナノ粒子から放出したマンガニオンが、がん組織でのタンパク質と結合することによって、分子の動きが制限され信号が約7倍に増幅する性質があります。これらの結果より、ナノマシン造影剤は、腫瘍の内部の pH (6.5-6.7) の僅かな pH の変化に応答して、MRI 信号を変化させる特性をもつことが示されました。ナノマシン造影剤は、がん診断、特に微小な転移がんの発見に役立ち、更に腫瘍内の低酸素領域を MRI で高解像度の検査ができ、治療方針の決定や治療の効果判定に役立つと考えられます。

注3 肝転移

肝転移とは、肝臓以外の臓器にできたがん（原発巣）が肝臓に転移したものを意味します。ほぼすべてのがんにおいて、肝臓へ転移する可能性があります。実際には消化器系がん（大腸がん、胃がん、膵がんなど）、乳がん、肺がん、頭頸部のがん、婦人科（子宮や卵巣）のがん、腎がんなどが肝臓への転移を認めることが多いとされています。また、がんの死因の中で、90%は転移がんによる死因です。

8. 添付資料：
 <発表概要図>

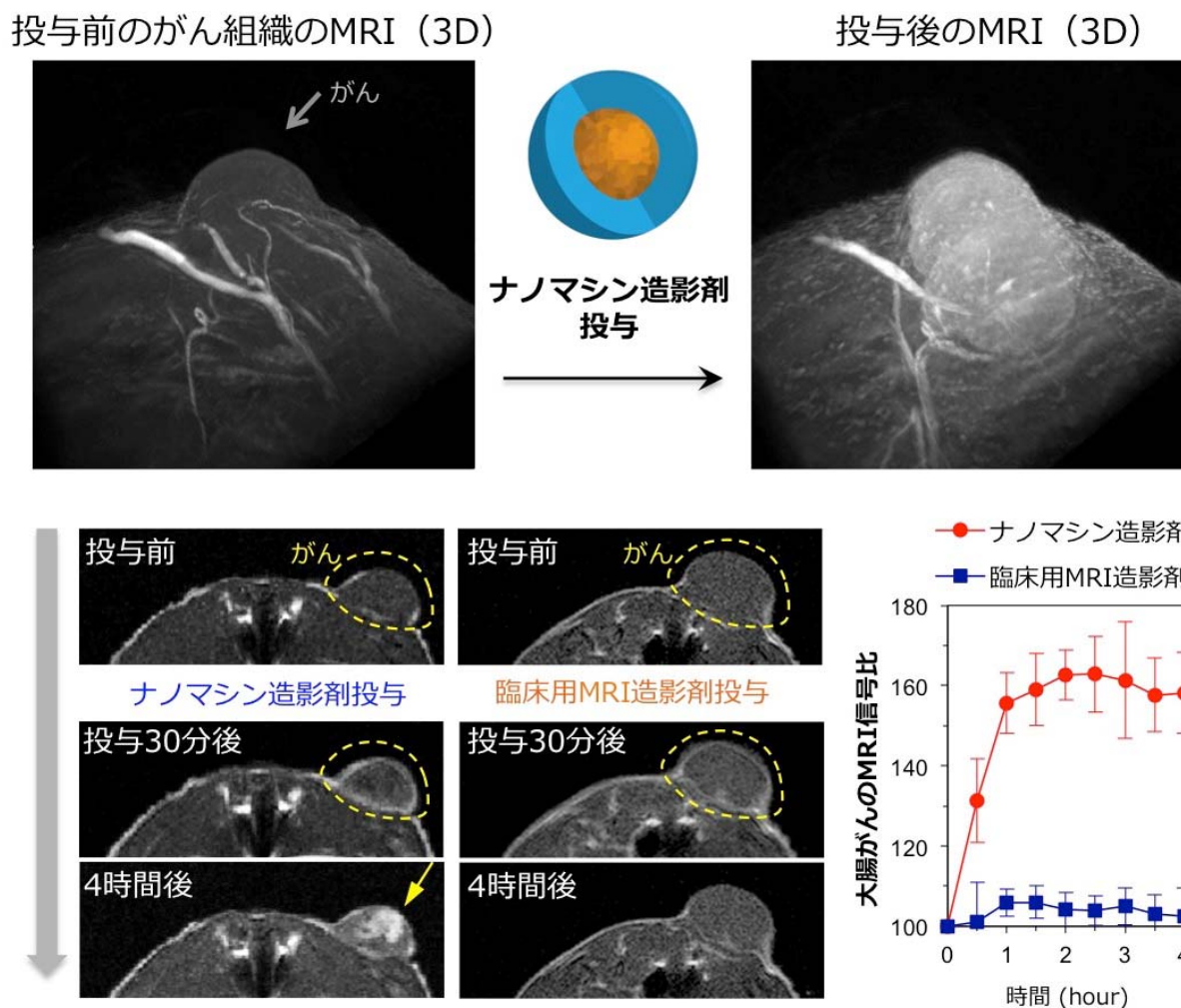


図1：ナノマシン造影剤は、現在のMRI造影剤よりも高いコントラストでがんの検出を可能にします。さらにはがんの内部の悪性度の高い領域で、より高い信号になり、がん内部の構造や特徴に関する情報を付加します。

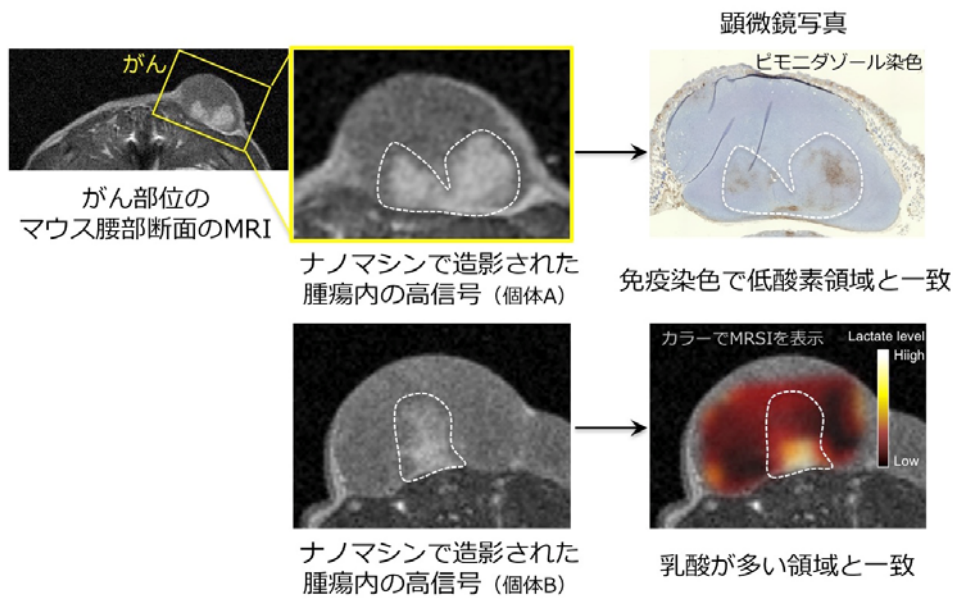


図2：ナノマシン造影剤はMRIでがんを検出するだけでなく、その内部構造や悪性度の診断にも役立つ可能性があります。ナノマシン造影剤はがん組織の中でも、特に悪性度の高いとされる低い酸素濃度や低pHの領域で信号が上がり白くなりました。この効果は安価な低磁場MRIでより強くなるため、臨床現場に存在するMRI装置が活用でき、がんの悪性度や治療抵抗性の診断に役立つと考えられます。

マウスの肝臓部位MRI（水平断）

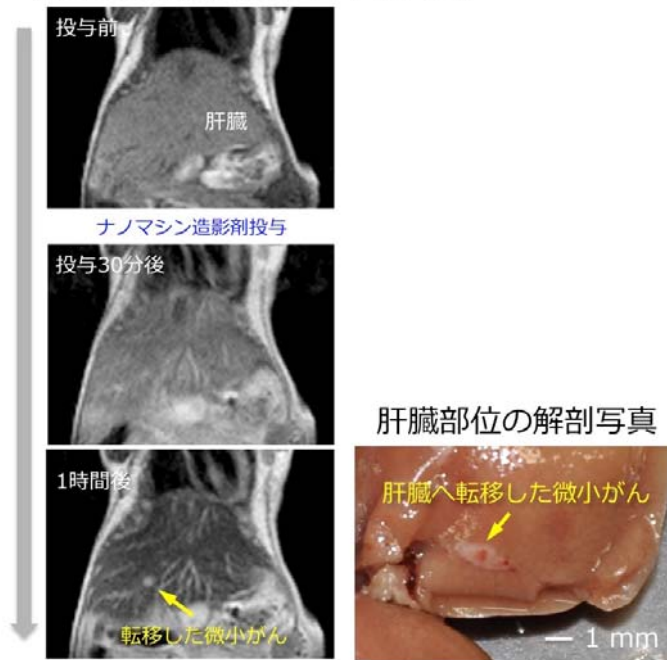


図3：ナノマシン造影剤は、正常な肝臓では信号低下を生じ、肝臓がんでは高信号が得られたため、コントラストが非常に高くなり、肝臓へ転移した1.5 mmの微小な大腸がんを検出することができました。