

大学院教育支援機構（DoGS）海外渡航助成金 報告書

Outcome report

計画名 Plan	超音波に応答するバイオ医薬品キャリアの設計と構築
氏名 Name	矢澤 佑貴
研究科・専攻・学年 Graduate school/Division/Year level	工学研究科・高分子化学専攻・博士後期1年生
渡航国 Country	カナダ・トロント
渡航日程 Travel schedule	2024年6月23日 ~ 2024年8月23日

- ページ数に制限はありません。No limits on the number of pages
- 写真や図なども組み込んでいただいて結構です。You can include pictures or illustrations.
- 各項目について具体的に記述してください。Please fill in each item specifically.
- 日本語または英語で記載ください。Please use Japanese or English.

渡航計画の概要 Outline of the travel plan

がん治療応用を見据えた超音波応答性バイオ医薬品キャリアを構築することを目的として、Naomi Matsuura 准教授（トロント大学）と共同研究を行った。近年、ナノ粒子が腫瘍に集積しやすい特性（EPR効果）を利用して、様々なナノ粒子製剤の研究・開発がなされている。しかし、ヒトではEPR効果が低く、腫瘍深部まで薬剤が浸透しないことや正常組織にも集積してしまうなど、新たな問題点が明らかとなっている。そこで近年、外部刺激（光、電磁場、超音波など）に応答して、腫瘍組織のみで効果を発揮するナノ製剤が注目されている。渡航先の研究室では、超音波に応答するマイクロバブルを用いて腫瘍血管透過性を高める研究を行っている。私は、このマイクロバブルを用いることで我々の多糖ナノゲルの腫瘍デリバリーを高められると考えた。多糖ナノゲルは、低分子薬剤からタンパク質薬剤までの幅広い薬物を搭載できる優れた薬物キャリアであり、ワクチン領域では臨床的に有用であることを報告している。本渡航では、この多糖ナノゲルをマイクロバブル表面に修飾することで、多様な薬物搭載性を付与するとともに、外部照射超音波によってナノゲルを腫瘍組織で放出する新規キャリアの構築に取り組んだ。

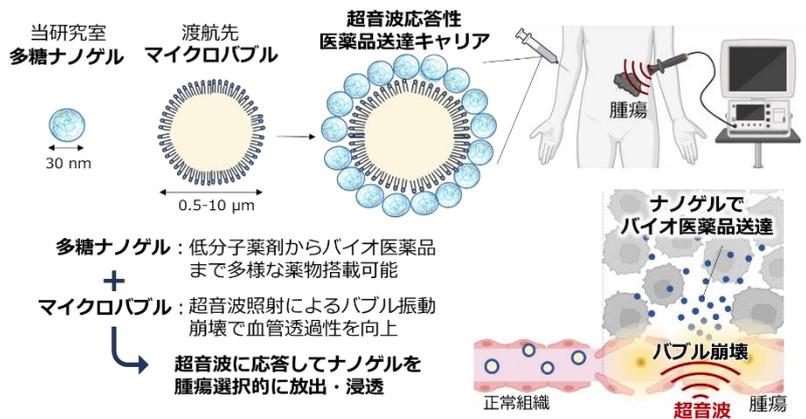


図1 本共同研究の概要図

成果 Outcome

ナノゲルを被覆したマイクロバブルの構築に成功した。さらに、このナノゲル被覆マイクロバブルはマイクロバブル特有の性質を損なうことなく、超音波造影性および超音波誘導バブル崩壊特性を示すことが確認された。

マイクロバブルは、エマルション形成→凍結乾燥→ガス充填→再懸濁の4つの段階を経ることで調製される（図2）。このエマルション形成の際にナノゲルを添加することで、ナノゲルのコレステロール基が脂質界面に挿入され（図3）、ナノゲルが油滴界面を覆うことが可能であると考えた。その結果、興味深いことに、C型の形状をしたナノゲルの殻を形成できることを確認した（図2）。このエマルションを凍結乾燥

で溶媒を除去し、ペルフルオロブタンガスを充填後、再度水で懸濁させると、同様に C 型のナノゲル殻をもったマイクロバブルが確認された（図2）。

次に、このナノゲル被覆マイクロバブルの超音波応答性を確認した。通常のマイクロバブルは、低強度の超音波では、振動することで超音波造影剤として機能し、高強度の超音波では、バブルが圧壊する機械的作用によって血管透過性や細胞膜透過性を向上させることができる。今回のナノゲル被覆マイクロバブルも同様に、低強度では造影剤としてのシグナルが観測され、高強度では圧壊シグナルが消失することが確認された（図4）。本研究の目的である腫瘍血管の透過性を向上させるためには、マイクロバブルが安定すぎても、不安定すぎても機能しないため、今回のようにナノゲル被覆した際にも適度な安定性を示したことは非常に重要な結果である。

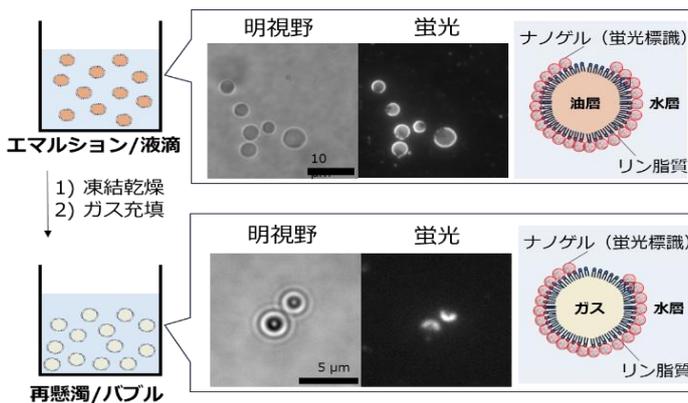


図2 ナノゲル被覆マイクロバブルの調製

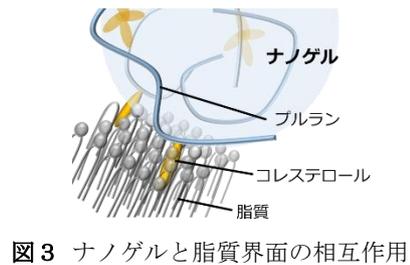


図3 ナノゲルと脂質界面の相互作用

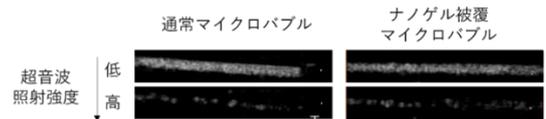


図4 超音波応答性評価

今後の展望 Prospects for the future

現在のマイクロバブルの利用は、薬物とマイクロバブルを単純に混合させるのみの例が多く、超音波照射組織以外にも薬物が蓄積してしまう課題があった。また、コロナワクチンでは抗 PEG 抗体の生成が問題となっており、今後、PEG 脂質を用いたマイクロバブルでは血中滞留性が著しく下がることも懸念される。その点で、ナノゲル被覆マイクロバブルは、血中滞留性を保つと同時に、照射組織とナノゲル（薬物）の浸透組織が完全に一致させることが可能である。今後はマイクロバブル崩壊後のナノゲルによる薬物デリバリーについて *In vitro* および *In vivo* において詳細に調査をおこなっていく（図5）。

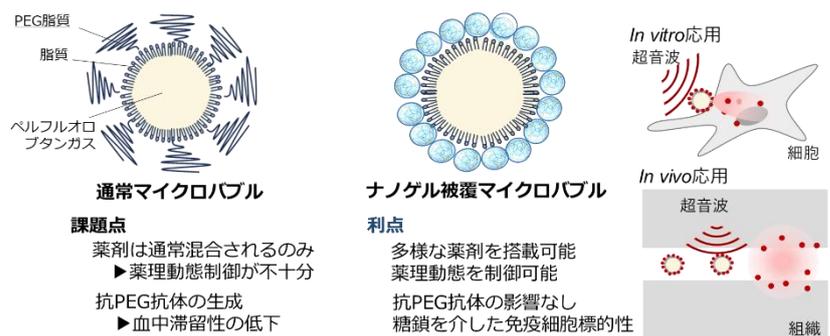


図5 ナノゲル被覆マイクロバブルの利点と応用