

# ナノファイバーメッシュを用いた 温熱・化学療法



荻原 充宏

Ebara Mitsuhiro

((独)物質・材料研究機構)

## 1 はじめに

世界保健機関によると、世界のがん患者数は2030年までに75%以上増えると推計されており、我が国においてもがんは昭和56年以来常に死因の第1位となっている。こうした背景の下、“がん対策推進基本計画”に基づいた様々な取り組みによって、一定の成果を収めているものの、いまだに我が国では年間30万人以上ががんで亡くなっている。がんの中で、上皮性の悪性腫瘍の1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・膣・子宮頸部・子宮腔部及び皮膚などあらゆる組織で認められるがんである。治療方法としては、がん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るが、最近では免疫療法に加えて温熱療法（ハイパーサーミア）が新たな柱として注目されている。これはがん細胞が正常な細胞と比べて熱に弱いことを利用した治療法であるが、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寄せられている。しかし、実際に温熱療法と抗がん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、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あった。

## 2 スマートポリマー

我々は前述の問題点を克服するために、“スマートポリマー”のON-OFF機能に注目した。スマートポリマーとは、様々な環境変化（例えば、温度、pH、光、磁場など）に応答してその性質を変化させるポリマーであり、わずかな刺激に応答して、しかも可逆的にその性質をON-OFF変化させることができるため、様々な用途への応用が期待されている。その1つがドラッグ・デリバリー・システム（DDS）である。例えば、細胞内リソソームやがん部位などの低pH環境で崩壊し薬物を放出するカプセル<sup>1)</sup>や、血糖値の変化に合わせてインシュリンを放出するカプセル<sup>2)</sup>などがこれまでに開発されている。こうしたスマートDDSの開発により、より安全な次世代型DDSの確立が期待できる。

## 3 温熱療法と化学療法が同時に可能なナノファイバーメッシュ

前述のスマートポリマーの中で、最も研究例が多いのが温度応答性ポリマーのポリ(N-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAAm)であろう。PNIPAAmは下限臨界溶液温度(LCST)を生体温度付近に有するため、基礎バイオロジー<sup>3)</sup>、クロマトグラフィー<sup>4)</sup>、再生医療<sup>5)</sup>、診断<sup>6)</sup>など様々な用途への応用が既に行われている。このPNIPAAmを用いてナノファイバーメ

ッシユを作製する際に、最も重要な作業が架橋工程である。PNIPAAmは水及び有機溶媒への溶解性が高く、たとえナノファイバーを作製しても、湿潤環境での取扱いが困難となる。そこで筆者らは、光架橋若しくは熱架橋可能な反応性基を有するモノマーを設計し、PNIPAAm側鎖への反応性基の導入とファイバーの架橋を行った。光架橋基としてはベンゾフェノン<sup>7)</sup>、熱架橋基としてはメチロール基<sup>8)</sup>を用いた。これらを側鎖に有するPNIPAAm誘導体を合成し、エレクトロスピンニング法によって不織布を作製した(図1)。この不織布を空气中でUV照射または熱処理によって化学的に架橋させることで、水中で安定に取り扱うことが可能な温度応答性ナノファイバーメッシュを作製した。またこの際、磁性ナノ粒子( $\text{Fe}_3\text{O}_4/\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ )と抗が

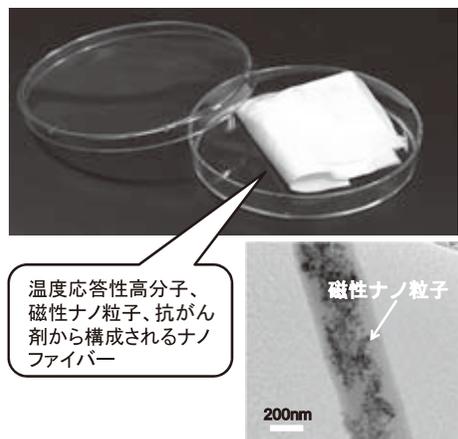


図1 エレクトロスピンニング法を用いて作製された温度応答性ナノファイバーメッシュ。抗がん剤及び磁性ナノ粒子を含有しており、1本の繊維径は約500nm。UV照射若しくは熱処理によって架橋されているため、水中でも安定

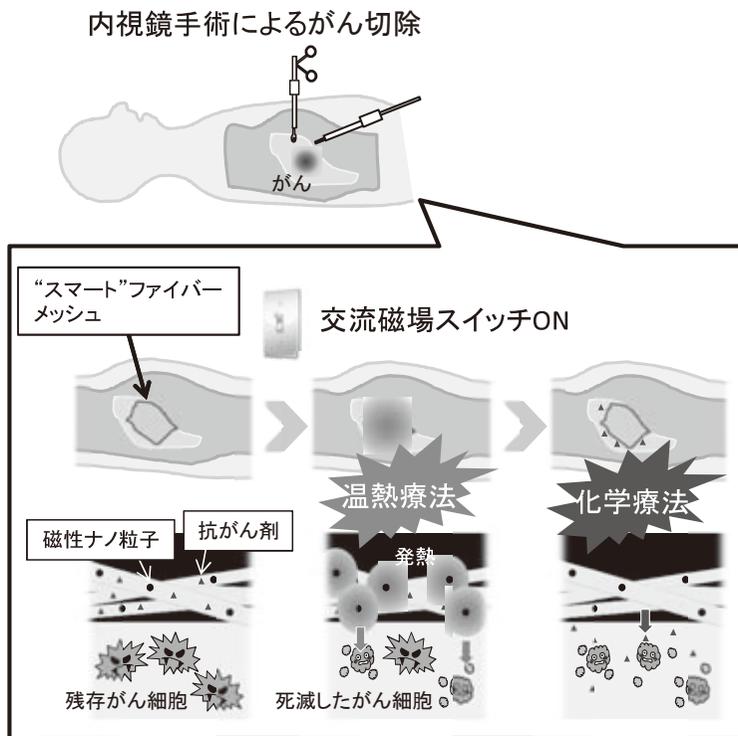


図2 ナノファイバーメッシュを用いたがんの治療法。内視鏡でがんを切除した後、このメッシュを患部に貼る。温熱療法は薬効の向上にも効果があるため、化学療法と併用することで相乗効果が期待できる

ん剤（ドキソルビシン）を同時に含有した<sup>9)</sup>。このファイバーに交流磁場を印加したところ、含有した磁性ナノ粒子の自己発熱によって、ファイバーが加熱した。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和するため、内部の水とともに抗がん剤を外部に放出させることができる。すなわち印加する交流磁場の ON-OFF によって自己発熱と抗がん剤の放出を同時に実現することができた。ヒトメラノーマ細胞株を用いてこのファイバーの抗がん活性を調べたところ、交流磁場の印加によってがん細胞増殖が大幅に抑制できることが明らかとなった。わずか5分間の交流磁場印加を2度行うだけで、約70%のがん細胞が減少した。

#### 4 今後の展望

最近ではがんの内視鏡手術が広く行われるようになった背景から、ハンドリングがしやすく、かつ、それ自体が抗がん活性を有するメッシュ状の材料の開発は、がん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る（図2）。がんの切除後にこのようなメッシュを患部に貼ることで、取り残された癌の転移や再発の抑制が期待できる。また本材料は、抗がん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、さらには生分解性など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が期待される。

#### 参考文献

- 1) Omura, T., Ebara, M., Lai, J.J., Yin, X., Hoffman, A.S., and Stayton, P.S., *J. Nanosci. Nanotechnol.*, in press.
- 2) Matsumoto, A., Ishii, T., Nishida, J., Matsumoto, H., Kataoka, K., and Miyahara, Y., *Angew. Chem. Intl. Ed.*, **51**, 2124 (2012)
- 3) Ebara, M., Uto, K., Idota, N., Hoffman, J.M., and Aoyagi, T., *Adv. Mater.*, **24**, 273 (2012)
- 4) Techawanitchai, P., Yamamoto, K., Ebara, M., and Aoyagi, T., *Sci. Technol. Adv. Mater.*, **12**, 044609 (2011)
- 5) Ebara, M., Yamato, M., Aoyagi, T., Kikuchi, A., Sakai, K., and Okano, T., *Adv. Mater.*, **20**, 3034 (2008)
- 6) Ebara, M., Hoffman, J.M., Hoffman, A.S., and Stayton, P.S., *Lab Chip*, **6**, 843 (2006)
- 7) Kim, Y.-J., Ebara, M., and Aoyagi, T., *Angew. Chem. Intl. Ed.*, **51**, 10537 (2012)
- 8) Kim, Y.-J., Ebara, M., and Aoyagi, T., *Sci. Technol. Adv. Mater.*, **13**, 064203 (2012)
- 9) Kim, Y.-J., Ebara, M., and Aoyagi, T., *Adv. Func. Mater.*, in press.