

補助事業番号 2020M-162

補助事業名 2020年度 近赤外光熱変換ナノ材料の開発とDDSへの応用 補助事業

補助事業者名 大阪大学 小阪田泰子

1 研究の概要

本事業では、従来の分子では実現できなかった、生体深部での薬剤放出を可能にするナノ材料とそのDDSシステムの開発を目的とした。具体的には、高選択・高感度化を可能にするため、近赤外光を利用した一酸化窒素放出系を創出し、新しい光治療テクノロジーの可能性を開拓することを目的とした。「高選択化」では、ナノサイズの光を熱に変換する材料を開発し、必要とする場所のみで薬剤を高選択的に放出できるように、光を熱に変換する量子効率を50%程度まで向上させることを狙った。「高感度化」では、発生した熱を利用した薬剤放出を感度よく達成できるシステムを、計測機器・分子設計の両面から検討した。実際、近赤外光として、808 nmのレーザー光を0.43 W/cm²の光量で照射することで、「高選

択化」で目的とした光熱変換効率を66%まで向上させることに成功した。さらに、「高感度化」において、計測機器・分子設計の両面から工夫することで、一酸化窒素を808 nmのレーザー光を0.43 W/cm²の光量で、10 μMオーダーの濃度で放出する系を構築することに成功し、将来的な生体深部治療を可能にする光技術の設計方針を得た (図1)。

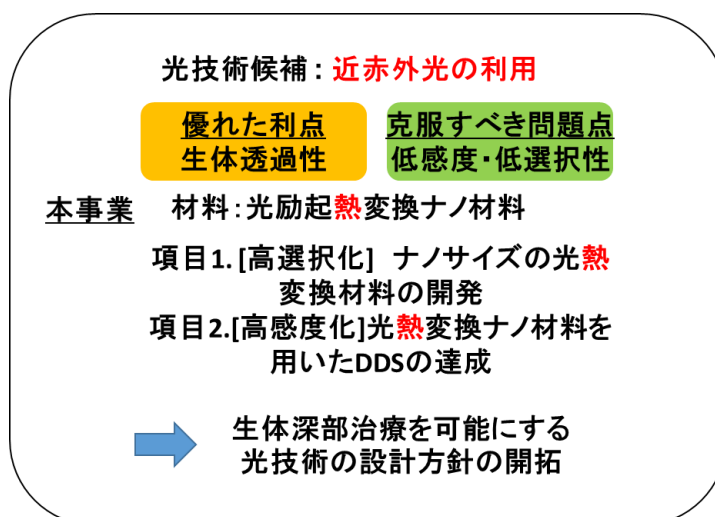


図1. 本事業のまとめ。生体深部での薬剤放出を可能にするナノ材料とそのDDSシステムの開発を行った。

2 研究の目的と背景

本研究では、生体深部での薬剤放出を可能にするナノ材料とそのDDSシステムの設計指針を開発することを目的とした。新しい光技術の候補として、近赤外光の利用を検討し、その優れた生体透過性を生かした新しい光機能性ナノ材料の創製とそのDDSへの応用を目指した。これまでの有機分子では困難であった、低感度・低選択性といった問題点を克服し、将来的に生体深部での治療を可能にする光技術の設計方針を開拓した (図2)。

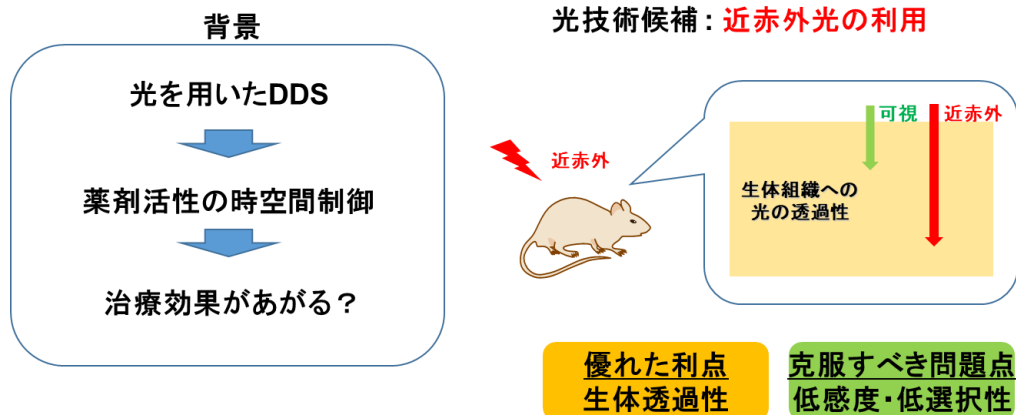


図 2. 本事業の背景。光を用いた DDS に向け、新しい光技術・ナノ材料設計指針の開拓の必要性があった。

本補助事業で改善を目指す社会的課題は、将来的な光を用いたドラッグデリバリー (DDS) システムの構築である。難治性疾患の治療効率の向上は、社会的にも大きな意味を持つ。その中で、化学の視点から、より効率よく・必要な場所で薬剤を放出可能な方法の開発が望まれている。その方法の一つとして、光を用いた薬剤放出を時空間制御可能な DDS の開発が有望であると考えられる。しかしながら、光を用いた DDS に生体深部でも利用可能な生体透過性の高い例えば近赤外光を用いた例は少ない。その中で、光励起熱変換材料の開発を行う。その中で、薬剤放出の高選択性・薬剤到達の高感度化を目指した (図3)。

具体的には、

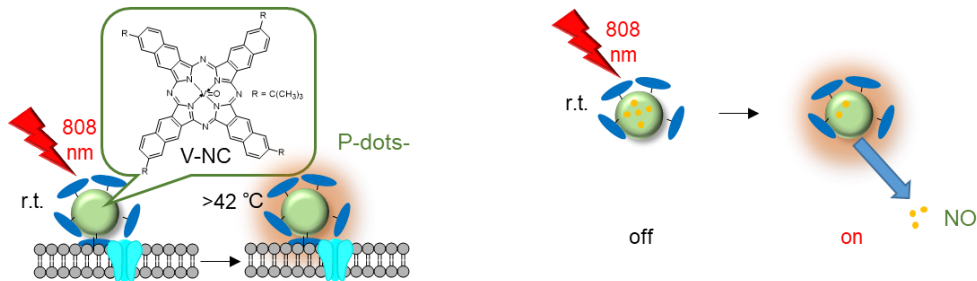
- ・「高選択化」では、ナノサイズの光を熱に変換する材料を開発し、必要とする場所のみで薬剤を高選択的に放出できるように、光を熱に変換する量子効率を50%程度まで向上させることを目標とした。
- ・「高感度化」では、発生した熱を利用した薬剤の放出を感度よく達成できるシステムを、計測機器・分子設計の両面から検討した。
- ・以上が達成されると、将来的な生体深部治療を可能にする光技術の設計方針が明らかになると想定した。

3 研究内容

1. 「高選択化」、光を熱に変換することが可能な分子をナノ粒子中に内包することにより、ナノ材料を合成した。これまでに申請代表者が確立したナノ材料の合成方法に従ってナフトロシアニンを用いたナノ粒子を作成後、近赤外光の照射により発生した熱量を、温度上昇を計測することで算出し、その熱変換の量子収率を求めた (図4)。

項目1.[高選択化] ナノサイズの
光熱変換材料の開発

項目2.[高感度化]光熱変換ナノ材料を
用いたDDSの達成



生体透過性の優れた近赤外光を熱に変換する
応答性を持つナノ粒子を合成し、それを利用
したDDSシステムを開発。

図 3. 本事業の概要。光を用いた DDS に向け、近赤外光を用いた光熱変換ナノ材料を用いた一酸化窒素放出系を構築した。

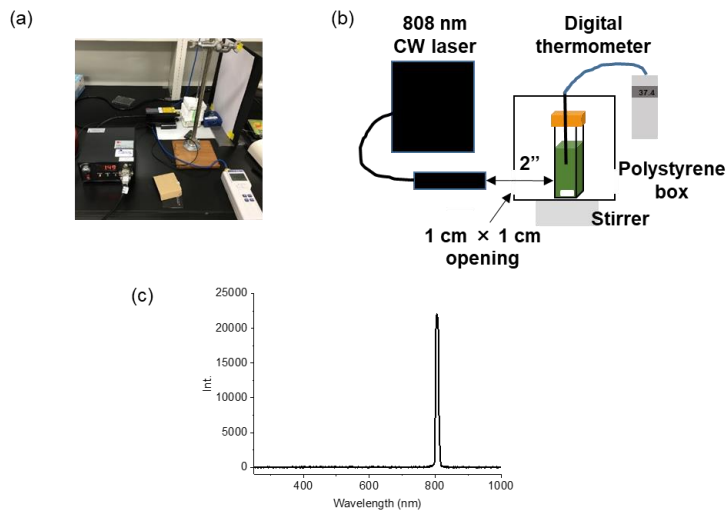


図 4. 本事業の実験の例。光を用いた DDS に向け、近赤外光を用いた光熱変換ナノ材料を用いた一酸化窒素放出系を構築した。(a-c) 温度変化測定系の実験セットアップ。

本事業では、その量子効率の最適化を狙い、おおむね目標とした光の50%以上を上回る、66%の熱に変換可能ナノ材料の合成を達成した。合成したナノ粒子の構造解析は、所属機関の共通機器を利用し行った。

2. 「高感度化」、1で発生した熱を利用して、薬剤を放出できるナノ材料とその放出を可能にする実験観察系を構築した。具体的には、熱に応答して放出される一酸化窒素を、

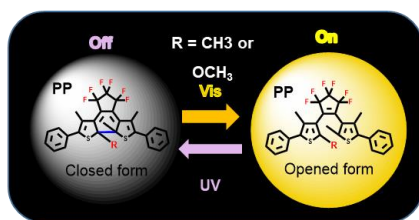
吸収法・蛍光法、およびESR法により観察・定量した。ナノ粒子中に、熱によって一酸化窒素が放出される分子を内包させ、そこに近赤外光808 nmの光照射により発生する一酸化窒素の量を定量したところ、蛍光法では、10分間の照射で約15度の温度上昇に伴って、一酸化窒素濃度が10 μ Mオーダーの濃度で放出されることが分かった。細胞レベルでの検証まで行い、実際に一酸化窒素が放出されていることを確認した。以上のことから、近赤外光を感度よく放出可能なDDSシステムにつながる設計指針を明らかになった。

4 本研究が実社会にどう活かされるか—展望

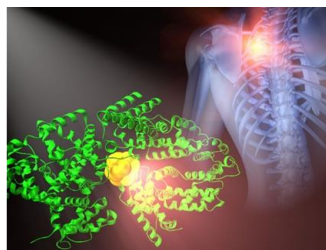
本事業の必要性・背景は、生体で利用可能な光治療の幅を広げ、現在では治療困難な生体深部での疾病も光で自在に治療できるような未来医療につながる基盤を開拓することである。生体で利用可能な光治療というニーズに答え、本事業では、生体深部での薬剤放出を可能にするナノ材料とそのDDSシステムの開発を行う。具体的には、1. 高選択化、2. 高感度化に焦点を絞り、研究を実施した。

5 教歴・研究歴の流れにおける今回研究の位置づけ

本研究では、ナノ材料と組み合わせた新しい近赤外光の利用を検討した。事業実施者は、これまでに、光に応答する新しい光機能性を有する高分子材料の開発を行ってきた (図5)。実際、可視光や硬X線に応答するナノ材料を開発してきているが、これまでに、DDSや近赤外光を用いた検討はあまり行っていない。光化学的な手法・発想から、異分野の本事業に挑戦することで、新しい光技術の開発につながり、研究の幅を広げることができた。



Chem. Asia. J. 2017



Chem. Commun. 2014

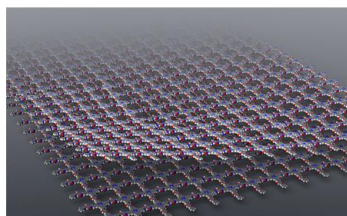


図 5. 本事業者の過去の研究。光を用いたバイオサイエンスに向けた光機能性ナノ材料の開発。

6 本研究にかかわる知財・発表論文等
投稿準備中

7 補助事業に係る成果物

(1)補助事業により作成したもの

該当なし

(2)(1)以外で当事業において作成したもの

該当なし

8 事業内容についての問い合わせ先

所属機関名： 大阪大学

住 所： 〒567-0047

大阪府茨木市美穂ヶ丘8-1

担 当 者： 准教授 小阪田泰子(小阪田泰子)

担 当 部 署： 高等共創研究院・産業科学研究所

(オオサカダイガクコウトウキョウソウケンキュウイン・サンギョウカガクケンキュウシヨ)

E - m a i l: yosakada@sanken.osaka-u.ac.jp

U R L: <http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/mec/osakada.html>