

ナノメディスンの機能デザイン

東京理科大学 先進工学部 機能デザイン工学科 准教授 うめざわ 梅澤 まさかず 雅和
 東京理科大学 先進工学部 機能デザイン工学科 准教授 かみむら 上村 まさお 真生
 東京理科大学 先進工学部 マテリアル創成工学科 教授 きくち 菊池 あきひこ 明彦

次世代の医療に繋がる ナノメディスンのデザイン

「ヒトのカラダを支える工学」の展開を狙う本学先進工学部機能デザイン工学科の主要なパーツの一つに「ナノメディスン」があります。「ナノ」とはミリ（10の-3乗）、マイクロ（10の-6乗）よりさらに小さい10の-9乗を表す語であり、それだけ小さい物質を扱いながら「メディスン」すなわち医学・薬学に貢献しえるテーマを意味します。本稿では、当学科のメンバーが様々な材料や生体試料を対象としてナノメディスンを追究すべく取り組んでいる研究として、「マテリアルとナノメディスン」（菊池）、「メカノバイオロジーとナノメディスン」（上村）、「カラダの中のナノ粒子を捉えるナノメディスン」（梅澤）の研究の一端を紹介します。当学科の研究・教育が次世代の化学、生物学、さらには医療に繋がる可能性を感じていただきたいと思います。

マテリアルとナノメディスン（菊池明彦）

皆さんは、「ナノメディスン」という言葉と、「マテリアル」という言葉にどのような連関があると思われるでしょうか。ナノメディスンに限らず、医療では、診断や治療を含め様々な材料—マテリアル—が使われています。例えば、身近なところで例を挙げると、絆創膏や包帯、眼鏡、コンタクトレンズ、虫歯の充填材、薬、などがあります。病院にいけば、採血管や注射器をはじめとする様々な医療用具、機器があります。これらに使われているものを医用材料—バイオマテリアル—といいます。材料が医療目的で用いられると、それをバイオマテリアルといい、使っている当事者は意識していないものの、バイオマテリアルは医療を下支えするものであるといえます。このようなマテリアルには、無機材料や金属材料、有機材料（低分子から高

分子まで）、またそれらを組み合わせてできたものも含まれます。これらを使い、ナノメートルオーダーの領域で材料を調製し、診断や治療に用いる研究が国内外で盛んに行われており、これらをナノメディスンということができると思います。

菊池研究室では、物理刺激や化学刺激に応答して物性を変化させる合成高分子を使い、病気の診断や治療に応用可能なバイオマテリアルの研究を行っています。その一つとして、ここでは「温度刺激に応答して分散性を変化させるナノ粒子」の研究を紹介します。

塩や糖などは温度が高くなると、その溶解性は上がりますが、高分子にはその逆の性質を示す材料があります。常温の水には溶解するものの、32℃より温度が高くなると水に溶けなくなる高分子としてポリ（N-イソプロピルアクリルアミド）（PNIPAAm）があります。私たちは、PNIPAAmの“ひげ”をもつナノ粒子を合成しました。体温近傍の温度では、ナノ粒子上のPNIPAAm鎖は脱水和して疎水性になりますが、赤血球を溶血することなく、穏やかな相互作用をすることが分かりました。つまり、このナノ粒子を生体系に利用可能であることが予測されたわけです。

免疫細胞の一つであるマクロファージは体内に侵入する異物（ウイルスや細菌、ナノ粒子など）を排除する役割を持っています。ナノ粒子の形状を変化させ、球状から楕円体状に形を変えると、マクロファージによる認識が変化するという研究が発表されました。私たちが作製したナノ粒子は、温度変化でナノ粒子表面の疎水性／親水性を変化させられるだけでなく、用いる材料を工夫することでナノ粒子の形状を変化させられます。そこで、温度変化に応じて表面の性質と形状を変化させられるナノ粒子を作り、マクロファージとの相互作用を、マクロファージに取り込まれるナノ粒子数の変化から調べました。形状によらずナノ粒子の表面が水和した状態では、マクロファージに取り込まれにくい状態ですが、表面が疎水性になると形状の違

いによってマクロファージへの取り込みに大きな違いが出るようになりました。つまり、疎水性の球状粒子はマクロファージにより多く取り込まれるようになるものの、楕円体状の粒子は表面が疎水性になっても水和状態の粒子の取り込みからわずかに増える程度で、その差は3倍程度に変化しました。この結果は、ナノ粒子とマクロファージとの接触時に温度変化を加えることで、ナノ粒子の細胞への取り込みを制御できることにつながります。マクロファージに特定の薬物を内包させることで、その機能変換を実現できれば、新しい治療への応用も可能になると考えられるため、興味深い結果です。

温度応答性高分子のひげをもつナノ粒子に、生体分子を識別する機能を導入することも可能です。当科学フォーラムでもすでに紹介させていただいた、糖濃度変化に応答して分散状態が変化するナノ粒子に関する研究です。フェニルボロン酸は、アニオン状態でグルコースと結合します。グルコースとの結合でフェニルボロン酸近傍の水和状態が変化する結果、温度応答性高分子の水和状態も変化が生じ、特定の温度下で、グルコース濃度が高い環境ではナノ粒子表面が親水性になり分散性が向上する一方、グルコース濃度が低い環境では、温度応答性高分子が疎水性となるため分散性が低下します。分散液の温度を適切に設定すると、糖濃度変化のみでナノ粒子の分散性を制御でき、健常者と糖尿病を疑われる方の血糖に応じた変化を見出すことができています。実用までにはまだ工夫は必要ですが、糖尿病は様々な疾患の引き金になり、かつ初期に病状を把握することが難しい病気であることから、簡易的に血糖状態を把握し、診察に進めることにつながれば、病気を予防する意味でも重要な材料になり得るものと考えています。

菊池研究室では、これ以外にも特定の臓器を標的にする薬物キャリアの研究や、骨欠損治療に向けた有機-無機複合材料の研究なども行っています。これらの材料を病気の診断や治療につなげることで、健康寿命を延長することができると、すべての年齢層の人々に恩恵をもたらすものと考えています。

メカノバイオロジーとナノメディスン (上村真生)

われわれヒトのカラダは、およそ37兆個の「細胞」が組み合わさって作られています。これらの細胞の一つ一つは、現代科学をもってしても人工的に作る

ことができない高度な機能をもっていて、人体を作り上げる「究極の材料」として考えることができます。上村研究室では、この細胞の機能を工学的な手法で操ることで、未知の生命現象の発見や、新たな医療技術の創出を目指しています。

ヒトをはじめとした生物の細胞を体外において増殖・維持する技術は、20世紀中ごろから急速に進歩した細胞培養技術によって可能になりました。そして、この細胞培養技術の発展の過程において、細胞の成長に必要な様々な因子の存在が明らかになったのです。代表的なものには、細胞が接着するための細胞外マトリックスや、ホルモンやサイトカインといった分泌物、さらには培養液の温度やpH、二酸化炭素濃度といった物理化学的な因子があります。そして近年、このような昔から知られている生化学的あるいは物理化学的な因子に加えて、「力学的な因子」が細胞の活動に大きな影響を与えていることも明らかとなってきました。体内の細胞は、血管内皮細胞が受ける静水圧やせん断応力、皮膚細胞が受ける圧縮・伸展などに代表されるように、様々な力学的刺激を常に受けています。このような細胞への力学的な影響は、生命個体の発生や、がん細胞の浸潤・転移、傷口の創傷治癒など、生命の根幹や病態の変化に幅広く関与しており、細胞に対する力学的な因子を扱う学問分野である「メカノバイオロジー」が、高い注目を集めています。

さて、この「メカノバイオロジー」で扱われているような、細胞が「力を感じること」や、そもそも細胞が「動く」とは、どのような現象でしょうか。それは、細胞の中にある「分子モーター」が重要な役割を担っています。細胞の中では、ミオシンやキネシン、ダイニンなどの分子モーターがはたらくことで、細胞が動いたり変形したりするための「力」を生み出しています。さらに体内では、複数の細胞が密着した状態で存在しているため、満員電車の車内のように隣接する細胞同士が押し合いながら力をかけあい、「集団移動」のような現象を観察することもできます。そして、細胞が「力」を感じする部分が、細胞内の様々な部位に存在する「メカノセンサー」です。たとえば、細胞の三次元的な構造を安定に保っている細胞骨格は、細胞同士の接着や、細胞と足場の接着を担うタンパク質に繋がっているため、細胞にかかる力を最初に感知するメカノセンサーとしてはたります。これにより、細胞の外側から何らかの「力」が加わると、これらのメカノセンサーから細胞内にシグナルが伝達され、「力」を感じた細胞はその力学的な刺激と環境に適

した構造に変化するわけです。たとえば、ヒトは、砂場を走る場合とアスファルトの上を走る場合でどちらが速く走れるでしょうか。当然、アスファルトの上ですよね。これと同じことが、細胞でも観察できます。細胞を培養する容器に、硬さが異なる高分子のゲルをコーティングして、その上で細胞が動く様子を観察してみます。すると、ヒトと同じように、細胞は軟らかい足場よりも、硬い足場のほうが速く動けるのです。このような事実からも明らかになっているように、細胞はヒトの体内においても足場の硬さを検知しながら移動しています。この特性は、幹細胞の分化の方向性や、がん細胞の転移にも関係するため、メカノバイオロジーの研究はとても重要なのです。

つぎに、もう少し具体的なメカノバイオロジーの医療応用例を紹介します。近年、失われた臓器や組織を修復する再生医療が注目されており、Induced Pluripotent Stem Cells (iPS 細胞) のような幹細胞を用いた治療技術の実用化が期待されています。ヒトの体内にもともと存在する体性幹細胞の一種である間葉系幹細胞 (Mesenchymal Stem Cells: MSC) は、骨芽、軟骨、脂肪、筋肉などの中胚葉系の細胞に分化する幹細胞で、外来性遺伝子を使用することなく幹細胞の分化を誘導することが可能であるため、がん化のリスクを避けて安全に利用できる幹細胞として、再生医療への応用が期待されています。この MSC は、「力」を感知して分化することが知られており、特定の臓器と同等の硬さの足場の上で培養すると、その臓器の細胞に分化していくのです。これは、MSC が力学的な刺激を細胞内で生化学的なシグナルに変換することで、その情報が核に伝達されて遺伝子発現が調節された結果、細胞の分化にも影響が生じていると考えられています。

このように、細胞を培養する足場の硬さを変えることで、遺伝子操作を必要としない幹細胞の分化誘導が可能になるという事実は、世界的にも大きな話題になりました。しかしこのような大発見の一方で、また別の問題が注目されることになりました。それは、これまで何十年にもわたって、研究者たちがガラスやプラスチックの培養皿の上で細胞を培養してきたやり方は、本当は間違っているのではないか、ということです。ヒトの体内に存在する様々な臓器は、それぞれの硬さが全く違います。たとえば、骨と脳では硬さが全く違うのはイメージしやすいと思います。ところが、現在の細胞培養技術は、硬い骨の細胞であろうと軟らかい脳の細胞であろうと、それらの臓器よりもはるかに硬いガラスやプラスチックの培養皿の上で培養している

のです。そのため、たとえば細胞を培養する足場の硬さを変えると、それらの細胞に対する薬物の効き方が大きく変化するという問題が起きてしまいます。つまり、プラスチックの培養皿の上で培養した細胞に対しては「効果あり」とされていた薬物が、実際にヒトに投与した際には「効果なし」という結果になってしまうわけです。これは、新薬の開発において、培養細胞を用いたテストでは合格とされた新薬候補物質が、動物実験や臨床試験に進んだ際に不合格となる原因の一つになっている可能性も指摘されています。この事実からも、メカノバイオロジーの観点が大切であることが分かります。

細胞が「力」を感知するメカノバイオロジーは、再生医療や新薬開発といった医療技術においてもとても重要なものです。上村研究室では、足場の硬さを任意のタイミングで可逆的に制御可能な足場材料や、細胞内外のメカノセンサーを特異的に活性化するナノデバイスの開発を行っており、工学の力で細胞の機能を人為的に操作することで、いままで誰も見たことがない生命現象を観察することや、次世代の医療技術の創出に向けて挑戦を続けています。

カラダの中のナノ粒子を捉えるナノメディスン (梅澤雅和)

生体内で様々な機能を発揮するナノ粒子は人工的に作れるだけでなく、カラダの中でもつくられており、そこにまだまだ未知の機能もあることから注目されています。梅澤研究室では、生体由来のナノ粒子を分取し分析することで、疾病を早期発見・治療したり、健康状態をモニターしたりすることを可能にする新しい技術の創出を目指す研究を行っています。

そもそも、カラダの中で作られる「ナノ粒子」にはどのようなものがあるのでしょうか？ まず、カラダの中で「あぶら」である脂質が、血液の中を安定して流れる形がその代表例です。それはリポプロテインと呼ばれるナノ粒子であり、生活習慣病や動脈硬化のリスクを左右する、いわゆる「悪玉コレステロール」「善玉コレステロール」もその一種です。脂質はそのままでは水に溶けず分離してしまいますが、リン脂質やタンパク質など他の分子との集合体の形をとることで血液の中で分離せずに安定して流れることができ、体内で栄養素としての機能を果たすのです。その大きさは直径 10~数百ナノメートル程度で、血液中を流れる細胞 (血球) のおよそ 1000~数十分の 1 程度の

直径を持つナノ粒子の形を持っています。このリポタンパク質は体内の脂質代謝の状態を表すため、健康診断での血液検査でも調べられることのある重要なものです。

生体内で作られるナノ粒子のもう一つの代表例に、2013年にノーベル生理学・医学賞の受賞テーマになった「細胞外小胞 (extracellular vesicles: EVs)」があります。これは細胞から放出され、細胞膜と同じようにリン脂質の二重膜から成るナノ粒子で、直径数十～100ナノメートルほどの大きさを持ちます。初めこれは、細胞が不要なものを吐き出してつくられたものであろうと考えられていました。しかし、このナノ粒子には様々なタンパク質やRNAが内包され、他の細胞に取り込まれることもあることから、体内で細胞が他の細胞や器官・臓器の機能を調節する「細胞間コミュニケーション」や「臓器間連関」に重要ではないかと考えられるようになりました。細胞はサイトカインなどの分泌物を単に分子の形で出すだけでなく、ナノ粒子に包むことで比較的分解されやすいRNAのような分子も安定に体液中に放出できるのです。RNAというと、分子生物学では主にDNAから転写され、タンパク質への翻訳を仲介する分子として重要ですが、EVsにはタンパク質にならない小さいRNAもたくさん含まれています。2024年のノーベル生理学・医学賞の受賞テーマである「マイクロRNA」がその代表例です。このような小さいRNAはタンパク質に翻訳されないため、それこそカラダの中でゴミのような存在にも見えますが、実は他のRNAやタンパク質分子に結合することでそれらの体内での機能を調節する役割を担っていたために大変注目されています。

それでは、なぜこの細胞から放出される「ナノ粒子」が注目を集めているのでしょうか？ それは、その物性や内包分子によってカラダの中の状態を知ったり、疾病の予兆を掴んだりすることができる可能性が大いにあるためです。近年の生物学・医学の進歩により克服できる疾病は増えてきたものの、それでも未だ原因不明であったり、治療法がなかったりする疾病はがんや自己免疫疾患、代謝疾患、脳神経系の疾患などたくさんあります。そのような課題に挑戦するための一つの有力な観点として、カラダの中にある「ナノ粒子」なのです。このようなナノ粒子は血液中だけでなく、尿、唾液、汗などにも含まれることから、カラダの状態をより簡便に把握する手法を見出すべく様々な研究が進められています。

特に梅澤研究室では、がん細胞や代謝に関わるある

種の細胞から放出される、多くのEVsよりも「やや大きいナノ粒子」に注目して研究を行っています。例えば、血液中のナノ粒子からがん細胞に由来するものだけをうまく分取できれば、体内に存在しながら見えていないがんの悪性度や転移巣の存在を迅速に推定できるようになるかもしれません。しかし、マイクロメートル以上の直径を持つ細胞よりもずっと小さいナノスケールの粒子を、様々な物質を含む生体由来試料から分離する技術には多くの課題があります。ナノ粒子に注目することで、生体内に混在する複雑かつ多様な情報から、標的とする疾病に関わるものを選択的に取り出すことができれば、疾病を早期に見つけて人の健康を守れると期待されるのです。さらに、ナノ粒子は直径が2倍大きいと体積は8倍(2の3乗)大きくなることから、マイクロRNAだけでなく比較的長いRNAも含まれることが分かってきました。ここにも機能未知のRNAがあり、解析手段がないことから研究例も多くありませんが、膨大な塩基配列や発現プロファイルのデータを機械学習で解くことにより、未知の分子の機能解明にも取り組んでいます。

さらに、様々なナノ粒子との相互作用によりタンパク質の折り畳み構造が変わり、体内でのその分解性が変化することも明らかになってきました。タンパク質の折り畳み構造も、2024年のノーベル化学賞の受賞テーマになった熱い研究課題ですが、構造変化に依存したタンパク質の分解異常はアルツハイマー病など脳神経系疾患の病理で重要であることから、梅澤研究室ではその相互作用の原理解明にも取り組んでいます。生体内での「ナノ粒子」を多角的に捉える研究が、ヒトの健康を支える工学を生み出す可能性に今後も注目していただきたいと思います。

おわりに

本稿では、ナノメディスンをキーワードにした当学科での研究の一端を紹介しました。ナノメディスン研究は、マテリアルの化学合成、細胞の観察と計測、生体分子およびナノ粒子の分析に機械学習と、研究プロセスの一例を挙げるだけでも化学、生物、物理に計算科学やITまで活用される分野横断的なテーマであることがお分かりいただけると思います。学生や研究者が従来の分野の枠にとらわれず、自主的な学びを楽しみながら挑戦する機能デザイン工学科に、今後もご期待いただければ幸いです。