

廃棄バイオマスを活用したナノ医療の新展開

— がん治療を指向した植物由来ナノ粒子研究 —

東京理科大学 薬学部 薬学科 教授 にしかわ まきや
西川 元也

1 はじめに

食品や農業の生産過程では、多量の副産物や廃棄バイオマスが日常的に発生している。これらの一部は飼料や肥料として利用されているものの、付加価値の高い用途には十分に活用されていないのが現状である。人口増加に伴う資源需要の拡大や環境負荷低減が求められる現代社会において、未利用・低利用バイオマスを有用な資源として再定義し、医療や創薬へと展開する試みは、循環型社会の構築や持続可能な資源利用の観点からも重要な課題である。

食品・農業分野に由来する廃棄バイオマスの量は、国内外で極めて大きい。世界全体では、農業残渣や食品関連廃棄物が毎年数十億トン規模で発生しているとされ、日本国内においても、食品廃棄物や農業副産物は年間数千万トン規模に達している。その多くは飼料、肥料、あるいは焼却処理などに利用されているが、医療や創薬といった高付加価値分野への転換例は依然として限られている。

こうした状況を踏まえると、廃棄バイオマスを単なる処理対象としてではなく、「機能性素材の供給源」として捉え直す視点が重要となる。特に植物由来バイオマスは、脂質やポリフェノール、糖鎖などの生理活性成分を豊富に含んでおり、適切な加工・設計によって医療材料へと転用できる可能性を秘めている。近年、この文脈の中で注目されているのが植物由来ナノ粒子である。¹⁾ 植物由来ナノ粒子は、植物を起源とするナノスケールの粒子であり、生体適合性に優れることや、内包成分に由来する生理活性を示すことから、新たな医療材料として期待されている。さらに、原料となる植物資源が豊富で、比較的低コストに調製可能である点は、従来の人工ナノ材料にはない特徴である。

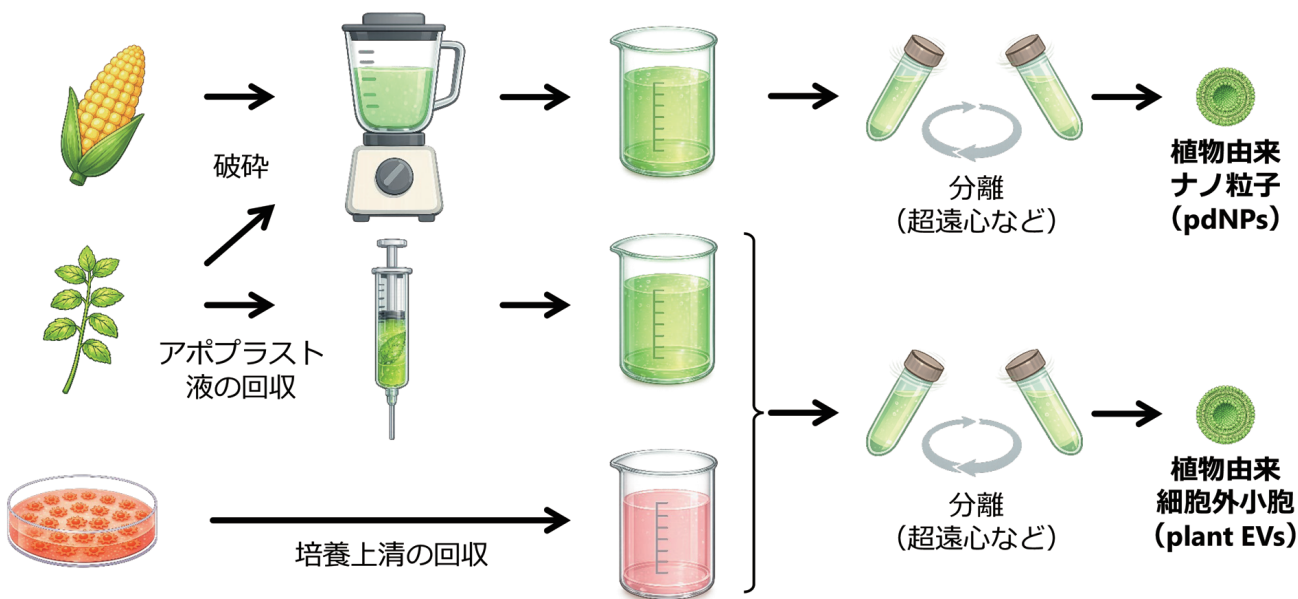
米ぬか (rice bran) は、こうした廃棄バイオマスの

代表例である。精米過程で必然的に発生する米ぬかは、白米重量のおよそ10%を占め、日本国内だけでも年間数十万トン規模で生成されている。その一部は米ぬか油や飼料として利用されているが、多くは低付加価値の用途にとどまっている。本稿では、この米ぬかに着目し、そこから得られる米ぬか由来ナノ粒子 (rice bran-derived nanoparticles, rbNPs) をがん治療へ応用する可能性について、植物由来ナノ粒子研究の流れとともに概説する。

2 植物由来ナノ粒子

ナノ粒子とは、直径が数十～数百ナノメートルの、細胞よりもはるかに小さい微小粒子を指す。このサイズ特性により、生体内での細胞取り込みや組織移行が起こりやすく、薬物送達システム (drug delivery system, DDS) などへの応用が進められてきた。

近年、人工材料に代わる選択肢として、植物を起源とするナノサイズの粒子が注目されている。これらは総称して「植物由来ナノ粒子」と呼ばれ、果実、葉、根、種子、穀類副産物など、さまざまな植物資源から調製可能である。一方で、「植物由来ナノ粒子」という用語は、調製方法の違いによって異なる性質を持つ粒子群を包含する概念でもある【図1】。細胞破碎を伴わず、植物細胞培養上清やアポプラスト液から回収される粒子は、植物細胞が生理的に分泌した植物由来細胞外小胞 (plant extracellular vesicles, plant EVs) と位置づけられる。これらは、動物細胞由来エクソソームと同様に、細胞間情報伝達などの生理的役割を担うと考えられている。これに対し、植物組織を圧搾や粉碎などの物理的操作によって処理し、その抽出物から回収されるナノ粒子は、生理的分泌小胞とは起源が異なる。このような粒子は、操作的な定義として plant-derived nanoparticles (pdNPs) と呼ばれ



【図1】植物由来ナノ粒子 (pdNPs) および植物由来細胞外小胞 (plant EVs) の回収法の模式図。トウモロコシ、葉、培養植物細胞などの植物資源を原料とする。植物組織を破碎して得られた懸濁液は、遠心分離により粗大成分を除去した後、超遠心分離などの操作によって植物由来ナノ粒子 (pdNPs) を回収する。一方、植物細胞のアポプラスト液または培養上清からは、遠心分離法やサイズ排除クロマトグラフィーなどを用いて、植物由来細胞外小胞 (plant EVs) を回収する。

る。¹⁾ 本稿では、生理的分泌小胞とは異なり、操作的に調製される pdNPs に焦点を当てる。pdNPs は、植物由来の脂質やポリフェノールなどを内包することから、生体適合性に優れ、抗炎症作用や抗酸化作用などの生理活性を示す場合がある。また、原料となる植物資源が豊富で、特別な化学合成を必要とせず調製できる点も大きな利点である。

pdNPs の代表例として、トウモロコシ由来ナノ粒子 (corn-derived nanoparticles, cNPs) が報告されている。^{2,3)} トウモロコシは世界的に生産量が多く、安定供給が可能な作物であり、可食部を原料としてナノ粒子を調製できる点で、安全性と大量生産性の両立が可能である。これまでの研究により、cNPs は、がん細胞の増殖抑制作用や免疫細胞活性化作用を示すことが報告されており、pdNPs が単なる薬物キャリアにとどまらず、それ自体が生理活性を有する治療素材となり得ることを示している。

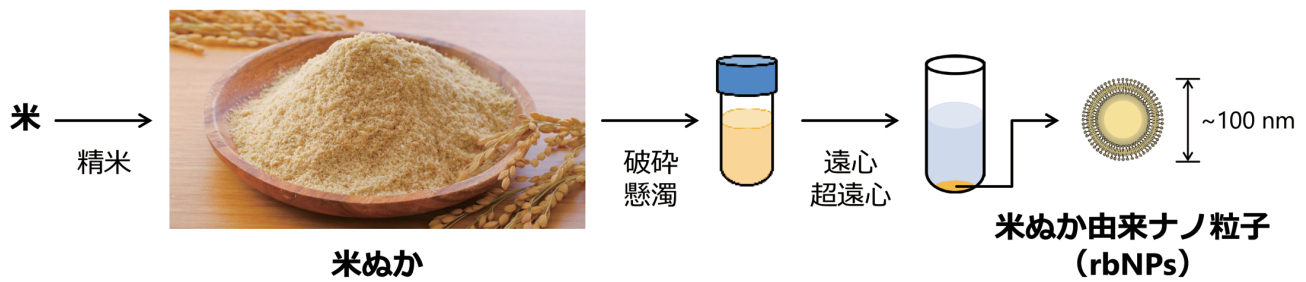
③ 米ぬか由来ナノ粒子 (rbNPs)

植物由来ナノ粒子をがん治療へ応用するためには、原料となる植物資源の選定が極めて重要である。安全性が高く、安定供給が可能であることに加え、高収率で均質なナノ粒子を調製でき、かつ治療効果につなが

る生理活性を内包していることが理想的な条件となる。我々はこれまで、未利用あるいは低利用のバイオマス資源に着目し、複数の植物素材を対象として pdNPs の探索と評価を行ってきた。その結果、精米過程で大量に発生する副産物である米ぬかが、がん治療用ナノ粒子の原料として特に有望であることを見出した。米ぬかは、精米副産物として安定的に供給されるバイオマスであり、大量調製に適した素材である。この点は、果実や特定作物に依存する他の植物由来ナノ粒子と比較して、原料供給の安定性と持続性の面で大きな利点である。

我々は、米ぬかを原料として、物理的破碎と段階的遠心分離を組み合わせた手法により、rbNPs を調製した【図2】。⁴⁾ 得られた rbNPs は、平均粒子径がおよそ 100 nm 前後の比較的均一な粒径分布を示し、小胞様構造を有していた。さらに、米ぬか 100 g あたり約 4×10^{13} 個という非常に高い回収率が得られ、この値はこれまで報告されてきた果実由来ナノ粒子と比較しても際立って高い。こうした高収率と再現性は、将来的なスケールアップや実用化を見据える上で重要な要素である。

rbNPs の機能評価を行ったところ、正常細胞に対しては細胞増殖への影響がほとんど認められなかった



【図2】 米ぬか由来ナノ粒子 (rbNPs) の調製概略図。精米過程で発生する米ぬかを原料とし、物理的破碎および段階的遠心分離によって rbNPs を調製する。rbNPs は平均粒子径約 100 nm の小胞様構造を示し、高い回収率 (100 g 当たり 10^{13} 個以上) で得られる。

一方で、がん細胞に対しては選択的な増殖抑制作用を示した。特に、マウス結腸がん細胞株 colon26 細胞では、rbNPs の添加により細胞増殖が有意に抑制され、細胞周期制御の破綻を伴うアポトーシスの誘導が確認された。この結果は、rbNPs が単なる物理的ナノキャリアではなく、生理活性を有する治療素材として機能し得ることを示している。興味深いことに、この抗腫瘍効果は、臨床で広く用いられているドキシソルビシン内包リポソーム製剤 (ドキシル®) と比較しても、同等あるいはそれ以上の強さを示した。さらに、rbNPs は抗がん剤のような強い細胞毒性を示さず、正常細胞への影響が小さい点が特徴的であった。この性質は、副作用の低減が求められるがん治療において、大きな利点となる。

動物モデルを用いた有効性評価として、腹膜播種モデルマウスに rbNPs を腹腔内投与したところ、腹腔内におけるがん細胞の増殖が有意に抑制され、生存期間の延長が認められた。腹膜播種は、がん細胞が腹腔内に広範に拡散する難治性病態であり、局所に滞留しやすいナノ粒子製剤との相性が良いモデルである。rbNPs は腹腔内に比較的長く留まり、がん細胞に対して持続的に作用したと考えられる。投与後の体重変化や主要臓器の障害は観察されず、高い抗腫瘍活性と安全性を併せ持つことが示された。

rbNPs が示す抗腫瘍効果の背景には、米ぬかに由来する生理活性成分の寄与があると考えられる。米ぬかには、 γ -オリザノールやトコフェロール類など、抗酸化作用や抗腫瘍作用が報告されている成分が豊富に含まれている。⁵⁾ これらの成分が、ナノ粒子内部に保持された状態で細胞へと送達されることで、がん細胞特異的な応答が誘導された可能性が示唆される

【図3】. すなわち、rbNPs は薬物を内包しなくとも、それ自体が治療活性を内在的に有する「機能性ナノメディシン」として振る舞う点に大きな特徴がある。

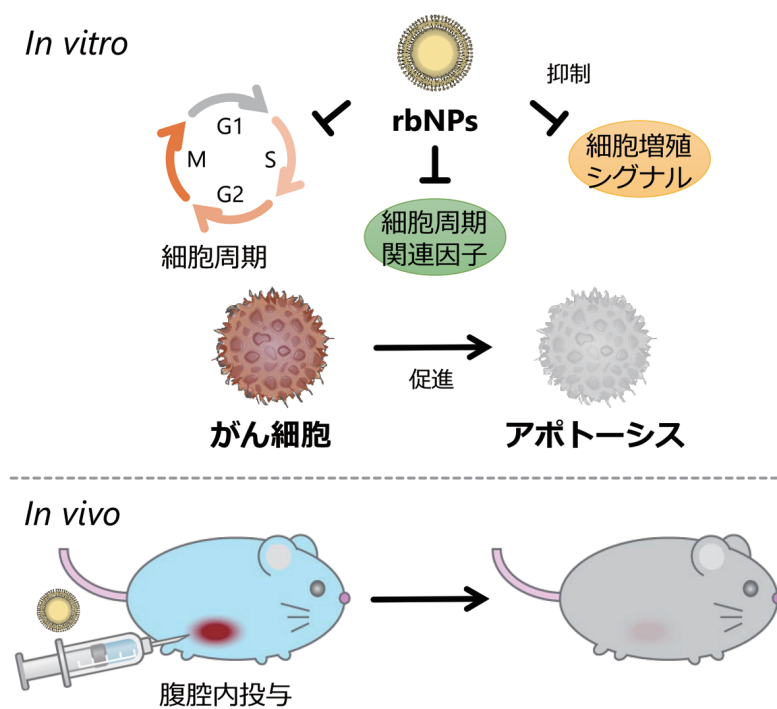
以上のように、米ぬか由来ナノ粒子は、未利用・低利用バイオマスから調製可能でありながら、高い抗腫瘍活性と安全性を兼ね備えた新しい治療素材である。本研究は、廃棄バイオマスを高付加価値な医療資源へと転換する一例を示すものであり、がん治療における新たな戦略の基盤となり得る。

4 廃棄バイオマス医療の展望と課題

rbNPs をはじめとする植物由来ナノ粒子は、従来のナノ医薬とは異なる特徴を有している。人工的に設計・合成された脂質ナノ粒子や高分子ナノ粒子が「機能を付与する材料」であるのに対し、植物由来ナノ粒子は、天然素材そのものが生理活性を内包した治療素材として機能する点に大きな特徴がある。特に rbNPs の原料である米ぬかは、これまで主に飼料や肥料、油脂原料として低付加価値で利用されてきた産業副産物である。この未利用・低利用バイオマスを、がん治療という高度な医療分野へと転換できる点は、医療と資源循環を同時に前進させる新しい研究パラダイムを示している。

将来的には、植物由来ナノ粒子は、がん治療に限らず、炎症性疾患、免疫疾患、さらにはワクチン開発や DDS 全般への応用も期待される。特に、経口投与や局所投与といった低侵襲な投与経路への適応は、植物由来材料ならではの強みであり、患者の生活の質 (QOL) 向上にも寄与すると考えられる。

一方で、実用化に向けては、天然素材に由来するがゆえの成分ばらつきやロット間差、品質管理の標準化、



【図3】米ぬか由来ナノ粒子 (rbNPs) による抗腫瘍効果の模式図. rbNPs は正常細胞への影響を最小限に抑えつつ、がん細胞に対して選択的な増殖抑制作用を示す. 腹膜播種モデルにおいては、rbNPs の腹腔内投与により腫瘍増殖が抑制された.

規制対応といった課題も残されている。今後は、内包成分の詳細な解析と機能との相関解明を進めるとともに、医薬品としての評価体系の確立が重要となる。

5 おわりに

本稿では、廃棄バイオマスを起点とした新しいがん治療戦略として、植物由来ナノ粒子、特に米ぬか由来ナノ粒子の研究について紹介した。精米過程で大量に発生する米ぬかは、ナノ粒子化によって高い抗腫瘍活性を示す治療素材へと転換できる可能性を有している。植物由来ナノ粒子は、生体適合性や安全性に優れるだけでなく、原料の持続可能性、低コスト性、大量生産性といった点で、従来の人工ナノ材料にはない特長を備えている。廃棄バイオマスを医療資源として再定義する本研究のアプローチは、がん治療の新たな選択肢を提示すると同時に、循環型社会の実現に向けた医療材料開発の一つのモデルとなり得る。

参考文献

- 1) Dad HA, Gu TW, Zhu AQ, Huang LQ, Peng LH. Plant exosome-like nanovesicles: emerging therapeutics and drug delivery nanoplatforms. *Mol Ther.* 2021; 29: 13–31.
- 2) Sasaki D, Kusamori K, Takayama Y, Itakura S, Todo H, Nishikawa M. Development of nanoparticles derived from corn as mass producible bi-nanoparticles with anticancer activity. *Sci Rep.* 2021; 11: 22818.
- 3) Sasaki D, Kusamori K, Nishikawa M. Delivery of corn-derived nanoparticles with anticancer activity to tumor tissues by modification with polyethylene glycol for cancer therapy. *Pharm Res.* 2023; 40: 917–926.
- 4) Sasaki D, Suzuki H, Kusamori K, Itakura S, Todo H, Nishikawa M. Development of rice bran-derived nanoparticles with excellent anti-cancer activity and their application for peritoneal dissemination. *J Nanobiotechnology.* 2024; 22: 114.
- 5) Xu Z, Hua N, Godber JS. Antioxidant activity of tocopherols, tocotrienols, and gamma-oryzanol components from rice bran against cholesterol oxidation accelerated by 2,2'-azobis (2-methylpropionamide) dihydrochloride. *J Agric Food Chem.* 2001; 49: 2077–2081.