

課題名：温熱療法および化学療法を同時に行う金属有機構造体 ナノ粒子の開発と進行性前立腺癌への治療応用

申請者

名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学分野 病院助教 永井 隆

共同研究者

名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学分野 教授 安井 孝周
名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学分野(みどり市民病院) 教授 河合 憲康
中部大学中部大学応用生物学部応用生物化学科 教授 堤内 要
国立台湾科技大学 応用科技研究所 教授 今栄 東洋子

研究目的

進行性前立腺癌は局所進行性前立腺癌と転移性前立腺癌に大別される。そのいずれも局所治療である手術療法や放射線療法では制御が困難である。これらはホルモン療法や化学療法が第一選択となるが、薬物耐性や合併症などから結果として予後不良となることが多い。そのため、副作用の少ない進行性前立腺癌治療法の開発が社会的な急務である。

私たちはこれまでに前立腺癌局所温熱療法について報告を行ってきた。これは酸化鉄を含むナノ粒子が交流磁場下に発熱する性質を活用し、腫瘍部位にナノ粒子を注入し交流磁場を照射することで腫瘍組織のみを加熱する局所温熱療法である。さらに温度上昇による能動的な薬剤放出が可能なナノ粒子の開発を行い、副作用の低減を目指した化学療法の開発を行ってきた。こうした背景を基盤に今回は金属有機構造体(MOF; Metal Organic Frameworks)というナノ粒子に着目し、低侵襲かつ効果の高い進行性前立腺癌の治療法の開発を目指す。

研究実施内容

金属有機構造体 (Metal-Organic Frameworks, MOF) は、有機配位子と金属イオンが強固な配位結合により構築された三次元の多孔性結晶材料である。これらは非常に広い比表面積を持ち、構造的および機能的に高い安定性、調節可能な細孔構造、高い吸着能などを特徴とする。本研究では、特に構造的安定性に優れるゼオライト様イミダゾレート構造

体 (Zeolitic Imidazolate Framework, ZIF) に着目し、ナノ粒子の開発を行った。

酸化鉄ナノ粒子 (Iron Oxide Nanoparticles, IONPs) と ZIF との複合化を試みた結果、透過型電子顕微鏡 (TEM) 観察により、ZIF は粒径 50~200 nm の十二面体や球状、100~200 nm の六面体、あるいは棒状の形態を示すことが確認された。また、IONP が ZIF 内部に取り込まれている構造よりも、ZIF 表面に付着している様子が多く観察された。エネルギー分散型 X 線分析 (EDX) においては、炭素、亜鉛、窒素、鉄、酸素のピークが検出された (図)。

熱安定性に関する評価では、ZIF 構造は 400~500°C において分解し、ZnO が生成されることが示された。一方で、ZIF-8 の骨格構造は 300°C において少なくとも 6 時間保持可能であった。また、IONP のアニーリング処理によってその結晶構造に変化が生じ、特に 400°C で 1 時間加熱することで、発熱特性に優れたマグヘマイトを安定的に得ることが可能となった。これらの結果から、ZIF-8 を用いた磁性ナノ粒子の開発に成功した。今後は抗癌剤の内包を目標とし、現在精製の条件設定を行っている。また今後は作成したナノ粒子の *in vitro* の研究を施行していく予定である。

TEM観察とエネルギー分散型X線 (EDX) 分析

