

ナノメディシン拠点形成の基盤技術開発

研究開発のねらい

京都には、世界トップレベルを誇る化学・物理系の研究と最先端医学・医療技術の研究を行っている京都大学、高度な技術力を有する研究開発企業が集積しています。本事業では、京都という地域のポテンシャルを活用し、腫瘍マーカーの検出による癌の初期診断からイメージングによる精密診断及びナノ粒子によるターゲティング治療までのデバイス産業、造影剤産業、診断薬・治療薬・DDS 試薬を提供する創薬産業等が集積する「ナノメディシン拠点」としての地域COEの形成を目指します。

背景

京都市では、バイオ産業の振興政策として「京都バイオシティ構想」を策定し、重点分野として「医学と工学の融合分野」を取り上げております。本事業は、その具体的プロジェクトとして、京都大学の医学部・工学部の研究者と京都市内の主要企業が集まり、検討を重ねてきたもので、基礎研究のシーズと臨床現場のニーズ及び企業各社の次世代戦略の構想とを融合させた結果、京都のポテンシャルを活かした提案として生まれてきたものです。

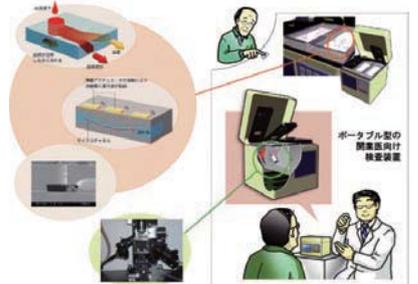
研究開発テーマ (実施機関)

1. ナノデバイスによる医療用検査システムデバイスの開発

病気の早期発見や予防のために広く利用される血液検査。しかし、専門機関での検査には時間がかかるという難点があります。そこで、検査の簡便化を目指したデバイスの小型化を図る研究を進めています。その代表例である μ TAS による可搬性や携帯性を有する検査デバイスの実用化に際しては、既存技術ではコスト、構造、検査項目の面で困難さを伴います。

本研究では、一滴の血液で簡便かつ安価に腫瘍や感染症などの疾病の検査を行う医療用検査デバイスの研究開発に取り組んでいます。この中では、高速・高感度なシステム実現のための要素技術として、マイクロチャンネル内でのサンプリング・分離技術、送流技術、素血処理技術の研究開発を行っています。

(京都大学、東京大学、大阪大学、香川大学、同志社大学、大阪工業大学、関西電力病院、オムロン(株)、京セラ(株)、(株)島津製作所、(株)堀場製作所、アークレイ(株)、サムコ(株)、古河電気工業(株))



2. ナノテク材料による医療用イメージングとターゲティング技術の開発

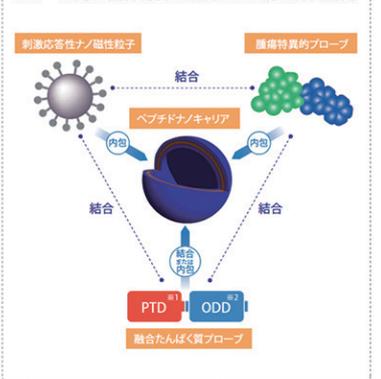
多くの病気の診断は、エックス線撮影、CT スキャン、MRI などにより病気を「見る」こと、すなわちイメージングに基づいて行われています。しかし、現在のイメージング技術は、画像を読み解き病気を発見するための高度な経験、知識が必要となっています。それに対して、各種癌に共通な特徴を可視化すれば、画像が見えた部位がすなわち病変部位であることから、よりの確かな診断と治療が可能となります。

そこで我々は、固形癌に共通する低酸素状態と低 pH 状態に注目し、ナノ素材を用い、それらの状態を標的要素として薬剤の集積化、すなわちイメージング (患部の可視化)、ターゲティング (患部に特異性が高い治療) と DDS (治療薬や診断薬の搬送) の技術開発を行っています。

この中では、刺激応答性ナノ磁性粒子、腫瘍特異的プローブ、低酸素特異的融合タンパク質、ペプチドナノキャリア (ペプトソーム) などのナノ複合材料を新規開発し、これらをペプトソーム及びその派生技術に基づくラクトソームをコアとして融合させることによって、より効率よく機能する診断薬・治療薬の創出を目指しています。これらは、既存の画像診断体系に革命をもたらすものと期待されています。

(京都大学、京都工芸繊維大学、滋賀医科大学、国立長寿医療センター、三洋化成工業(株)、(株)島津製作所、日本新薬(株)、テルモ(株))

グループ内の複合材料の融合による新規材料開発



事業総括
川辺 泰嗣
(株)島津製作所 顧問



研究統括
高橋 隆
京都医療科学大学学長
京都大学名誉教授



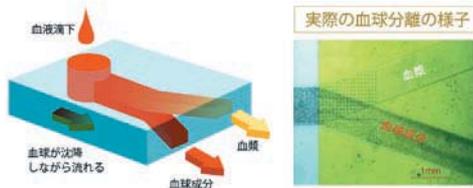
新技術エージェン
谷田 清一
元武田薬品工業(株)
医薬研究本部
医薬探索センター所長

中核機関 (財)京都高度技術研究所
行政担当部署 京都市産業観光局商工部産学連携推進課
コア研究室 クリエイション・コア京都御車

1 ナノデバイスによる医療用検査システムデバイスの開発

① サンプルングと分離技術

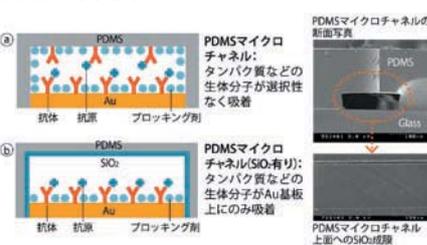
血漿の検査では、採血し、分析に不要な血球成分を除去する必要があります。自動的に血管を探索し、採血するデバイスを開発しました。また、マイクロチャネルの特性を活かした自動吸引と、重力と吸引速度の関係を利用した単純なデバイス構造により、極めて微量な血液からほぼ100%の血球を除去することに成功しました。



③ 流路表面処理技術

PDMS マイクロチャネルを用いた血液検査時、病態時特異的タンパク質（抗原）などの血中タンパク質成分がPDMS壁面に非特異的に吸着することによりセンシング部分への吸着量が減少し、検出感度が低下します。

本プロジェクトでは、スパッタ法を用いたPDMS上にSiO₂を均質コーティングすることで非特異吸着を低減しています。



② マイクロな世界での送液技術

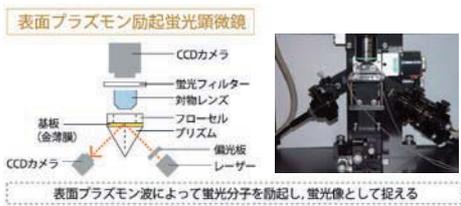
マイクロな世界で支配的となる壁面の影響を最大限に活かすことにより、壁面が数%変形するだけで内部の流体を搬送することに成功しました。本デバイスではそれを利用したポンプを集積化しています。また、マイクロな世界では流れは乱れにくく、混合は困難ですが、高周波の流路壁振動を利用することで効率的な混合を実現しています。



④ 光を用いた高感度計測技術

センシングデバイスでは、金の薄膜の表面に感染症や腫瘍特有の抗原と結合する抗体を配置し、抗原と結合した場合に、薄膜に当てた光の反射光強度の変化を読み取るSPRセンサにより感染または腫瘍の有無を判定します。

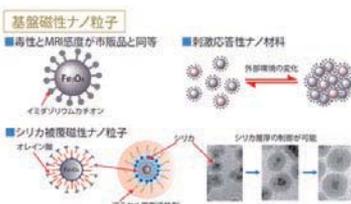
さらに微量な抗原の計測が必要となる腫瘍の発見には、SPR現象発生時に生じる強い電磁波を利用する蛍光法による高感度計測を行います。



2 ナノテク材料による医療用イメージングとターゲティング技術の開発

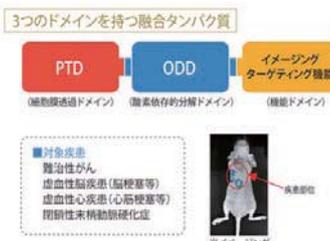
① 刺激応答性ナノ磁性粒子の開発

刺激応答性ナノ磁性体は、pHや温度などの外部環境の変化により、可逆的に集合体を形成します。体内の生理的条件下で集積性を変えるという例はこれまでになく、その実現はMRIに感応する医療材料として革命的な技術・材料を提供することになります。イミダゾリウムカチオンで酸化鉄ナノ粒子を被覆することにより、実験動物に対して低毒性の水溶性ナノ粒子を得ました。また、逆ミセル法を改良して、表面をオレイン酸で被覆した酸化鉄ナノ粒子分散水溶液にテトラエチルオルソシリケートを添加する手法により、均一で粒径制御されたシリカシェル酸化鉄コアナノ粒子の作製法を開発し、基盤磁性材料として②、③、④のプロープとの融合に供します。



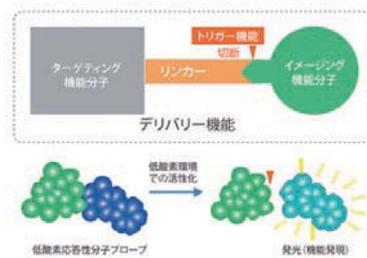
③ 低酸素特異的融合タンパク質によるナノ複合材料の開発

自己デリバリー能を付加する膜透過性PTDドメインと、低酸素状態で安定するODDドメインを機能ドメインに融合することで、さまざまな機能を持つ低酸素特異的融合タンパク質の構築が可能。PTD融合タンパク質に標的特異性を付加した例はこれまでになく、新しい技術・材料開発につながります。腫瘍内低酸素領域や虚血組織細胞に効率よく届けられ、低酸素特異的に安定化する融合タンパク質を開発するとともに、さまざまな機能を持たせることにより、イメージングプロープやターゲティング製剤を開発中です。



② 腫瘍特異的プローブの開発

低酸素生理環境や酸性環境といった腫瘍特異的環境に応答し、蛍光発光などイメージング機能を発現する高精度なイメージング用診断プローブの分子設計と合成開発を展開しています。こうした技術開発を通じて、新たなガン診断手法を提案したいと考えています。疾患細胞特異的結合因子としてガン細胞特異的結合因子を付加すれば、①、③、④との組み合わせにより、より腫瘍選択的なイメージング・ターゲティング材料・技術開発の実現が図れます。



④ 分子イメージングとDDS機能を併せ持つペプチドナノキャリアの開発

生体毒性の少ないポリペプチドを使い、粒径100nm程度のベシクル構造を持つナノキャリア（ペプトソーム）を用いた新規DDSを開発しています。このナノキャリアは、イメージングのためのプローブや薬剤、ターゲティングのための化合物で修飾できるプラットフォームとして設計されています。開発済みのナノキャリアは薬剤含浸性にすぐれ、表面を多様な機能で修飾可能です。そのため、③のPTDによるデリバリー能と標的特異性付加で、新規DDS素材の開発が可能となります。

