



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 7 年 6 月 3 日

岡 山 大 学

pH 応答性ナノカーボンが切り拓くがん治療 ーバイオインターフェースの動的制御による高精度ドラッグデリバリーー

◆発表のポイント

- ・酸化グラフェン⁽¹⁾などのナノ材料は、EPR 効果⁽²⁾を利用して腫瘍部位に集積し、がん治療におけるドラッグデリバリーシステム (DDS) への応用が期待されています。しかし、生体内では免疫系に捕捉されやすい問題があります。
- ・本研究では、グラフェン表面に親水性高分子ポリグリセロールを修飾し、pH 応答性⁽³⁾の電荷反転⁽⁴⁾型ナノ材料を開発しました。腫瘍の酸性環境下で正に帯電し、がん細胞への取り込みを促進します。
- ・化学と生物学を融合したアプローチにより、ナノバイオインターフェースを動的に制御し、腫瘍細胞への取り込み効率を大幅に向上させました。マウス実験で腫瘍への高い集積と細胞内取り込みを実現し、副作用を回避しました。

岡山大学学術研究院先鋭研究領域（異分野基礎科学研究所）のヤジュアン・ゾウ（Yajuan Zou）助教（特任）と仁科勇太教授らの研究グループは、フランス国立科学研究センター（CNRS）ストラスブール大学のアルベルト・ビアンコ（Alberto Bianco）博士との国際共同研究により、pH 応答性の電荷反転型表面を有するポリグリセロール修飾酸化グラフェンの開発に成功しました。

本研究では、このナノ材料を用いて、生体内でのナノバイオインターフェース⁽⁵⁾の動的制御を実現し、がん細胞への取り込み効率を飛躍的に高めることに初めて成功しました。

本成果は、化学と生物学の融合によってがん治療に新たな戦略を生み出す革新的なものであり、将来的には抗がん剤の高精度なドラッグデリバリーへの応用が期待されます。

なお、本研究成果は、Wiley 社が発行する学術雑誌「Small」のオンライン版にて、6 月 1 日に掲載されました。

◆研究者からのひとこと

ナノ材料の pH 応答性を生体内でうまく制御できれば、がんの診断と治療を一体化した「セラノスティクス」への応用が現実的になります。さらにこの研究は、細胞内小器官の酸性環境を標的とした、より高精度な治療のための pH 応答性ナノ材料の設計にも新たなヒントを与えていると考えています。



Zou 助教（特任）



化学の視点から生物学の研究に取り組むという、普段とは異なる挑戦がとても新鮮で、楽しく取り組むことができました。Zou 助教や Bianco 博士とは何度もディスカッションを重ね、そのたびに多くの学びがあり、最終的に論文という形にまとめることができました。2025 年からはフランス国立科学研究センター（CNRS）ストラスブール大学との国際共同研究プロジェクト「IRPC3M」も本格的に始動しています。今後も、より大きな成果につなげられるよう努力していきたいと思います。



仁科 教授

■発表内容

<現状>

酸化グラフェンのようなナノスケールの炭素材料は、血管の透過性が高く、リンパ排出の乏しいがん組織で選択的に蓄積しやすい EPR 効果によって腫瘍部位に集積するため、がん治療のナノ医薬（ナノマテリアルによるドラッグデリバリーシステム）への応用が注目されています。

しかし、ナノマテリアルを生体内に投与すると、血中でさまざまな血漿中のタンパク質が粒子表面に吸着してタンパク質コロナ⁽⁶⁾を形成し、その結果、マクロファージなど免疫系の細胞に認識・取り込まれやすくなります。これにより、腫瘍に到達する前にナノ粒子が体内から除去されてしまい、十分な治療効果を発揮できないという課題があります。

この問題を解決するため、ナノ粒子表面に親水性ポリマーを被覆してタンパク質吸着を防ぐ「ステルス化」戦略が用いられてきました。ポリエチレングリコール (PEG) やポリグリセロール (PG) は代表的なステルスポリマーで、研究グループが開発したポリグリセロール修飾酸化グラフェン (GOPG) は水中で高い分散性を持ち、非特異的なタンパク質吸着を抑制できます。しかし、表面を不活性化（「ステルス化」）すると、標的となるがん細胞への取り込みも低下してしまうため、単にステルス性を高めるだけでは十分ではありません。そこで近年、周囲の環境変化に応じて粒子表面の性質が変わる「スマート」なナノマテリアルが注目されています。特に、腫瘍周辺の微小環境は正常組織よりもわずかに酸性であることから、pH 応答型で表面電荷が変化する電荷反転型ナノ粒子が提案されています。生体内では、中性付近の pH では粒子表面を中性または負電荷に保ってタンパク質との非特異的相互作用を低減し、腫瘍組織内の酸性環境に到達した際に表面を正電荷に変化させてがん細胞への接着・取り込みを促すアプローチです。しかし、電荷反転型の効果を最大化するためには、その変化のタイミングや程度を精密に制御する必要があります。変化が早すぎれば循環中に捕捉され、遅すぎれば肝心の腫瘍細胞に取り込まれない可能性があるためです。これまで、このような pH 応答性ナノマテリアルの表面構造の差異が生体内での挙動に与える影響を定量的に評価した報告はほとんどなく、最適な設計指針は十分に明らかではありませんでした。



PRESS RELEASE

<研究成果の内容>

研究グループは、酸化グラフェンにグリセロール由来の高分子鎖（ポリグリセロール）を多数結合させたのちに、アミノ基を導入、および酸性条件で加水分解される保護基である DMMA⁽⁷⁾ を反応させて、pH に応じて表面電荷が変化する「電荷反転型」ナノシート材料を作製しました。特に、GOPG⁽⁸⁾ に導入するアミノ基の密度を変えることで、DMMA 結合量の異なる複数種類の試料（アミノ基高密度～低密度）を調製し、表面の電荷反転挙動の違いを比較できるようにしました。

まず、中性条件（pH7.4）と弱酸性条件（pH6.5）で DMMA の加水分解による表面電荷の変化を評価したところ、アミノ基高密度の試料では中性条件下でも短時間で DMMA が外れ始めて負電荷から正電荷へ変化するのに対し、アミノ基密度が低い試料では中性では安定に負電荷を保ち、酸性条件で徐々に正電荷へと転換することが分かりました。次に、それぞれの試料のタンパク質吸着および細胞への取り込み挙動を調べました。アミノ基高密度試料は、中性条件下でも表面電荷が正に転じてしまうために血清中のタンパク質を多く吸着し、マウス由来マクロファージ細胞（J774A.1）による速やかな貪食（取り込み）を受けました。一方、アミノ基密度が中程度・低程度の試料では中性条件下でタンパク質吸着がほとんど起こらず、細胞による取り込みも僅少で、血中での高いステルス性を示しました。さらに、腫瘍環境を模した酸性条件下では、アミノ基中程度の試料においてタンパク質の吸着量が増大し、マウス由来がん細胞（大腸がん由来 CT26 細胞）への取り込み効率が大きく向上することを確認しました。これは、アミノ基中程度の試料では酸性環境で適度に電荷が正に転じ、「タンパク質のベール」をまとったような状態で細胞に認識・取り込まれやすくなるためと考えられます。

続いて、これらのナノ材料を用いた生体内での挙動をマウスモデルで検証しました。各試料をマウス尾静脈から投与し、一定時間後の血中濃度低下から血中循環半減期を比較したところ、アミノ基高密度試料は pH7.4 で不安定なため急速に排出され、半減期は約 1.6 時間と非常に短いことが分かりました。それに対し、アミノ基中程度および低程度の試料は生理的条件下で DMMA の加水分解が抑えられるため血中寿命が延び、半減期はそれぞれ約 14.6 時間、16.7 時間と大幅に改善しました。次に蛍光標識した各試料をマウスに投与し、生体内での分布をライブイメージングで観察しました。その結果、アミノ基高密度試料では投与後初期から主に肝臓や脾臓などの臓器に集積することが観察された一方、アミノ基中・低程度試料では血中に長時間留まり、腫瘍部位に徐々に集積していく様子が確認できました。特に、アミノ基中程度試料の場合、腫瘍部位で高い蛍光シグナルが持続しただけでなく、腫瘍細胞内部への蛍光シグナルも観察され、ナノ材料が腫瘍組織中に留まるだけでなく細胞内に取り込まれていることが示されました。一方で、電荷反転能を持たない対照試料（常に負電荷の GOPG）では腫瘍への蓄積自体は見られるものの細胞内への取り込みは起こりませんでした。また、最適と判定されたアミノ基中程度試料について、投与後のマウス主要臓器（心臓、肝臓、脾臓、肺、腎臓）を組織学的に観察しましたが、対照群と比べて明らかな組織障害は確認されず、本ナノ材料の生体適合性の高さが示されました。

以上の結果から、表面に導入する電荷変化性基の密度を調整することで、血中ではステルス性を保ちながら腫瘍環境で積極的に細胞取り込みを誘導できる最適なバランスが得られることが明らかとなりました。

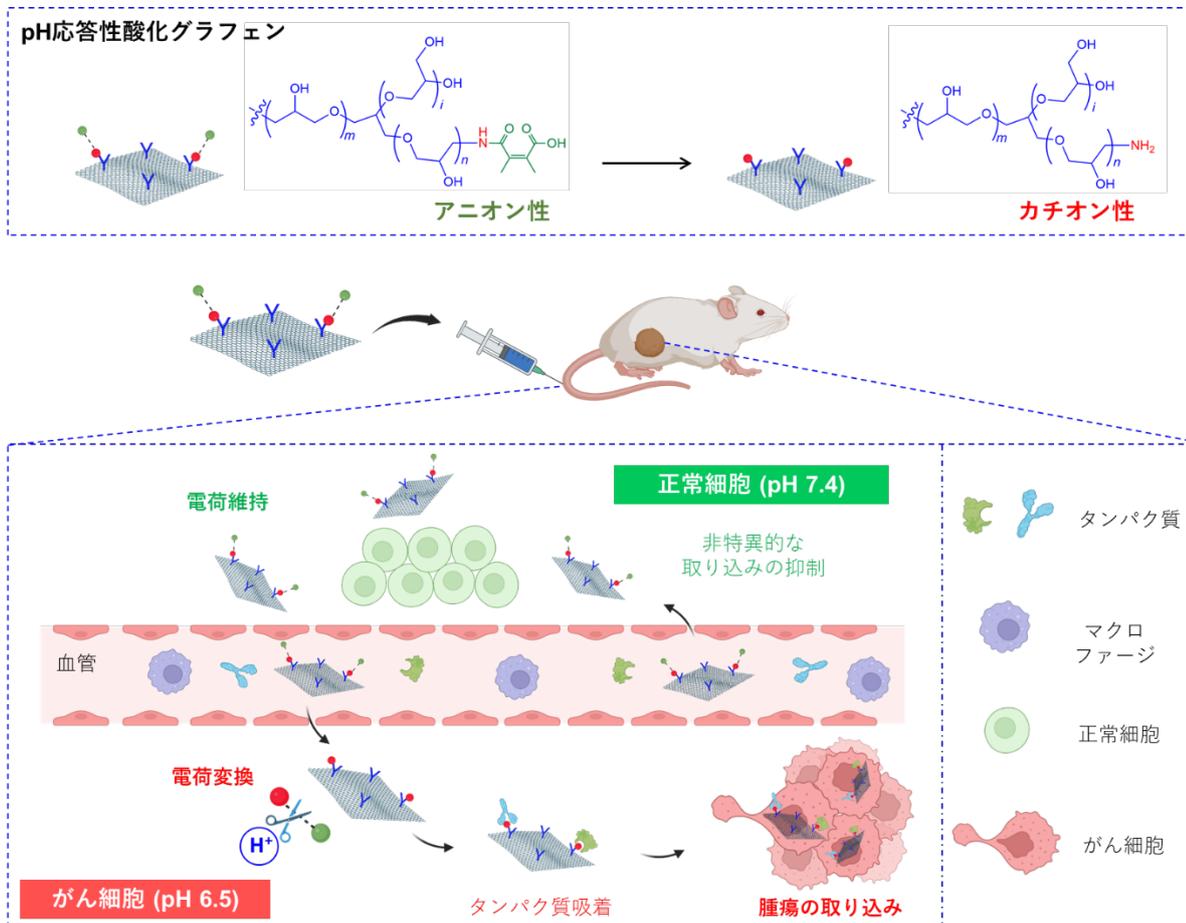


図 本研究で作製した素材とその機能

<社会的な意義>

本研究では、ナノ材料の構造設計と生体内挙動との関係を体系的に解明することで、pH 応答性ナノ医薬の性能向上に向けた具体的な指針を提示したと言えます。今後、本成果をもとに抗がん剤の送達効率と安全性を兼ね備えたスマートなドラッグデリバリーシステムの開発がさらに加速すると期待されます。

■論文情報

論文名 : Polyglycerol-Grafted Graphene Oxide with pH-Responsive Charge-Convertible Surface to Dynamically Control the Nanobiointeractions for Enhanced in Vivo Tumor Internalization

掲載紙 : *Small*

著者 : Yajuan Zou, Alberto Bianco, Yuta Nishina

DOI : 10.1002/smll.202503029

URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/smll.202503029>



PRESS RELEASE

■補足・用語説明

(1) **酸化グラフェン** (graphene oxide, GO) : グラフェンと呼ばれる炭素原子が蜂の巣状に配列した一原子層シートを化学的に酸化し、表面にヒドロキシ基やカルボキシル基などの酸素含有官能基を導入した材料。酸化により親水化されているため水に分散しやすく、表面官能基を利用した化学修飾も容易であることから、触媒、エネルギー材料、生体医療材料など幅広い分野で研究が進められている。

(2) **EPR 効果** (Enhanced Permeability and Retention effect) : がん組織において見られる「血管透過性亢進と滞留効果」のこと。腫瘍では新生血管が未熟で血管壁に隙間が多く、さらにリンパ系による排出が不十分なため、血中の高分子やナノ粒子が正常組織よりも漏れ出しやすく、組織内に長く留まる傾向がある。この性質により、ナノ粒子や高分子薬剤が腫瘍部位に選択的に集積しやすくなるため、がん治療におけるドラッグデリバリーに活用できる現象である。

(3) **pH 応答性** : 周囲の溶液の pH (酸性度) の変化に応答して、物質の構造や性質が変化する性質。例えば、生体内の通常の pH 条件では安定だが、より酸性の環境になると化学結合の一部が切れて構造や電荷が変化するように設計された材料は「pH 応答性材料」と呼ばれる。

(4) **電荷反転** (charge conversion) : 粒子や分子の表面電荷の正負の極性が、ある条件の変化によって逆転すること。本研究では、ナノ粒子表面に結合させた保護基 (DMMA) が酸性環境で外れることで、もともと正電荷を持つアミノ基が露出し、表面の総電荷が負から正に反転する現象を指している。

(5) **ナノバイオインターフェース** : ナノマテリアルと生体 (細胞・体液・組織など) との境界面、およびそこで生じる相互作用の総称。ナノ粒子を生体内で機能させる際には、このナノバイオインターフェースで起こる現象 (例 : タンパク質吸着や細胞膜との相互作用) がその効果や安全性を左右するため、その解明と制御が重要である。

(6) **タンパク質コロナ** : ナノ粒子が生体内の血液中に入った際に、その表面に血漿中の種々のタンパク質が吸着して形成される分子層 (コロナ) のこと。このタンパク質コロナの組成や厚みは、ナノ粒子が免疫細胞に認識される度合いや体内分布、細胞への取り込み性に大きな影響を与えるため、ナノ医療分野では重要な概念となっている。

(7) **DMMA** (ジメチルマレイン酸無水物) : 有機化合物の一種。アミノ基と反応して酸性条件下で加水分解される結合 (マレイン酸アミド結合) を形成できる。中性～弱アルカリ性の pH では安定だが、環境が酸性に傾くと結合が加水分解して元のアミノ基を露出させる性質があるため、ナノ粒子の表面修飾剤 (保護基) として用いることで pH 応答性の電荷変化を実現することができる。

(8) **GO-PG** (ポリグリセロール修飾酸化グラフェン) : 酸化グラフェン (GO) にポリグリセロールという高分子を共有結合で複数導入したナノ材料。ポリグリセロールはグリセロール由来の水溶性ポリマーであり、GO 表面に高密度に結合させることで粒子の水分散性や生体適合性を高め、タンパク質の非特異的吸着を抑制する効果 (ステルス性) を持たせることができる。



＜お問い合わせ＞

岡山大学異分野基礎科学研究所

教授 仁科 勇太

(電話番号) 086-251-8718



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。