

気体に期待するがん治療

仁宮 一章

腫瘍組織の中には、薬剤排出能が高いため抗がん剤に対する抵抗性が高い“がん幹細胞”とよばれる少数の細胞が存在し、大多数の“分化”したがん細胞を殺傷しても、このがん幹細胞が生き残っている限り、がんは再発すると言われている。近年、抗体やペプチドを修飾することでがん細胞に選択的に集積・結合するよう“標的化”したナノキャリア（約200 nm程度の脂質二重膜リポソームなど）の中に抗がん剤を内包した薬剤送達システムを用いて、がんの化学療法に関する研究が行われている。しかし、抗がん剤抵抗性というがん幹細胞の性質が、がん根治の障壁となっている。本稿では、抗がん剤は使用せず、ガス発生（①低沸点有機化合物のガス化、②二酸化炭素CO₂や酸素O₂の発生）によって、物理的にがん細胞を殺傷する研究について、以下紹介する。

一つ目に紹介するカテゴリーは、「相変化ナノ液滴 (phase-change nanodroplet)」である。この相変化ナノ液滴とは、液体状態の疎水性低沸点有機化合物（パーフルオロカーボン）を、疎水性部位と親水性部位を有する両親媒性物質（リン脂質など）でコーティングしたサイズ約200–400 nm程度のエマルジョンである（適宜、抗体やペプチドなどの標的化分子で修飾）。この相変化ナノ液滴の特徴は、外部エネルギーによる加熱によって内包したパーフルオロカーボンが気化することにより、ナノ液滴（液体）からマイクロバブル（気体）へと体積増加を伴う変化を遂げることである。外部エネルギーとしては、加熱、超音波照射、近赤外光照射などが行われる（近赤外光照射の場合などは、光を熱に変換する仕掛けとして、光を吸収して発熱する蛍光色素や金属ナノ粒子を内包した相変化ナノ液滴が用いられる）。がん細胞近傍・内部において、ナノ液滴（液体）のマイクロバブル（気体）への変化や、さらにマイクロバブルの圧壊の際に起こる局所的な物理的シエアストレス（せん断応力）が発生し、細胞膜にダメージを与える。その結果として、がん細胞を殺傷することができるという報告がなされている^{1,2)}。

二つ目に紹介するカテゴリーは、「ガス発生型ナノ粒子 (gas-generating nanoparticle)」である。このガス発生型ナノ粒子とは、CO₂やO₂ガスを生成する要素を組み込んだサイズ約200–400 nm程度のナノ粒子である。CO₂発生型ナノ粒子としては、具体的には、炭酸アンモ

ニウム (NH₄HCO₃) 水溶液や炭酸カルシウム (CaCO₃) 水溶液を脂質二重膜であるリポソームに内包したものである。このCO₂発生型ナノ粒子の特徴は、外部エネルギーによる加熱や腫瘍微小環境である低pHによって内包液が反応しCO₂ガスが発生することである。外部エネルギーとしては、加熱、近赤外光照射などが行われる（近赤外光照射の場合は、光を熱に変換する金属ナノ粒子を内包）。このCO₂発生型ナノ粒子が、がん細胞近傍・内部で、CO₂マイクロバブル（気体）を発生させ、その際に起こる局所的な物理的シエアストレスにより、細胞膜にダメージを与え、がん細胞を殺傷できるという報告がある³⁾。

ガス発生型ナノ粒子のもう一つの事例として、O₂発生型ナノ粒子も紹介する。具体的には、カタラーゼ酵素水溶液や二酸化マンガン (MnO₂) ナノ粒子水懸濁液を内包したナノ粒子である。このO₂発生型ナノ粒子の特徴は、内包したカタラーゼもしくは二酸化マンガンが、腫瘍微小環境の特徴である高濃度の過酸化水素 (H₂O₂) と反応してO₂が発生することである。ここで、発生したO₂自体はがん細胞の殺傷には寄与しないが、フォトダイナミックセラピー（光学的がん治療）というがん治療と組み合わせたとき威力を発揮する。フォトダイナミックセラピーとは、腫瘍部位に送達させた光増感剤色素を光照射によって励起させ、O₂を基質として強力な酸化力を有する一重項酸素¹O₂を発生させ、がん細胞を殺傷する手法である。しかしながら、腫瘍部位はO₂濃度が低く、一重項酸素¹O₂を持続的に発生できないジレンマがあった。一方、O₂発生型ナノ粒子を用いたフォトダイナミックセラピーでは、腫瘍部位に多くのO₂を供給し、がん細胞の殺傷作用を増大できるという報告がある^{4,5)}。

以上、気体を用いたがん治療は、抗がん剤抵抗性を有するがん幹細胞に対しても有効な可能性があり、がんの根治的な治療への応用が期待される。

- 1) Ishijima, A. *et al.*: *Sci. Rep.*, **7**, 44077 (2017).
- 2) Ninomiya, K. *et al.*: *Ultrason. Sonochem.*, **28**, 54 (2016).
- 3) Chung, M. F. *et al.*: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 10089 (2012).
- 4) Chen, H. *et al.*: *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 1539 (2015).
- 5) Gao, S. *et al.*: *Biomaterials*, **112**, 324 (2017).