

# 研究スタッフ

教授：小玉 哲也

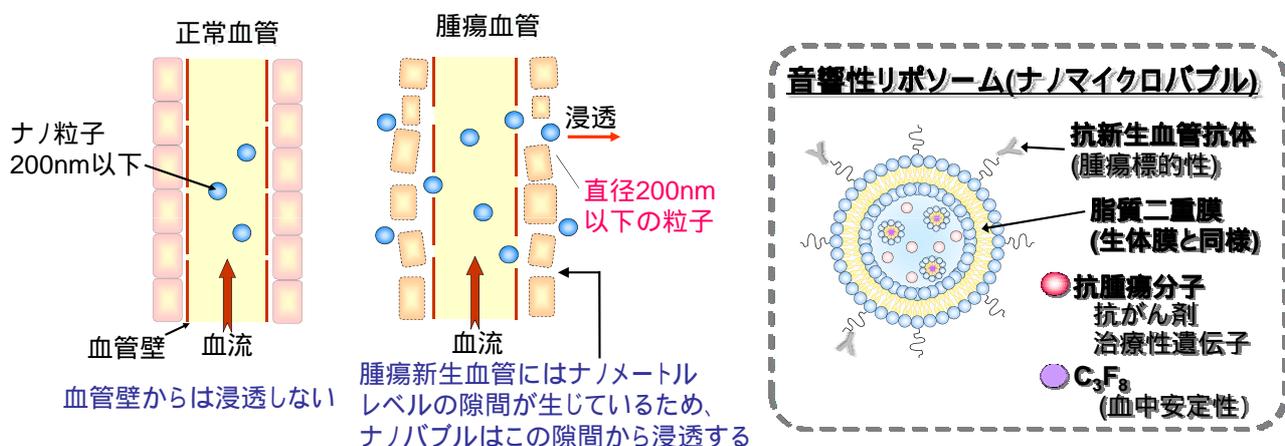
## 研究目的

がんの早期診断と治療を目的に、ナノバブル(NB)と超音波(US)を利用した抗腫瘍分子の新しいデリバリーシステムの開発をおこなう。

## 主な研究テーマ

### 1. 多機能性キャリアの開発

～ EPR効果を利用したがん組織標的型・治療性ナノバブルの開発～

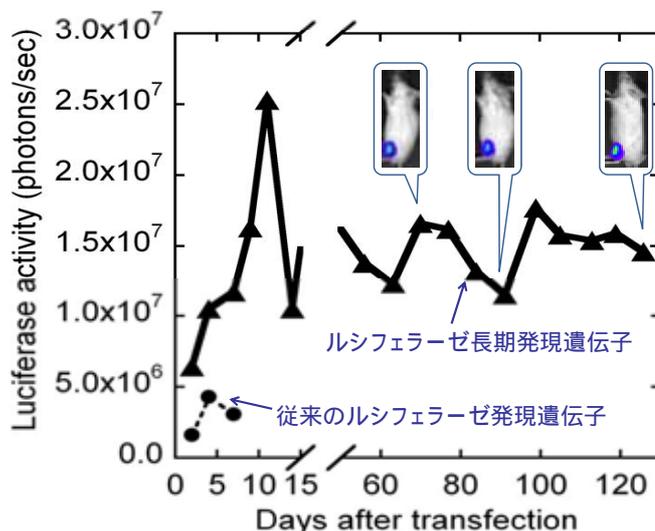


がん組織内で形成される新生血管には約200nm以下の隙間が空いている。このサイズ以下の粒子は血管壁から血管外に漏出・滞留する、いわゆるEPR(Enhanced Permeability and Retention)効果が確認されている。当研究ではEPR効果に着目し、ナノバブル表面に抗新生血管抗体を組み入れ、抗腫瘍分子およびC<sub>3</sub>F<sub>8</sub>ガスを安定的に封入させた新生血管標的性リポソームを開発する。

### 2. 長期発現plasmid DNAの開発

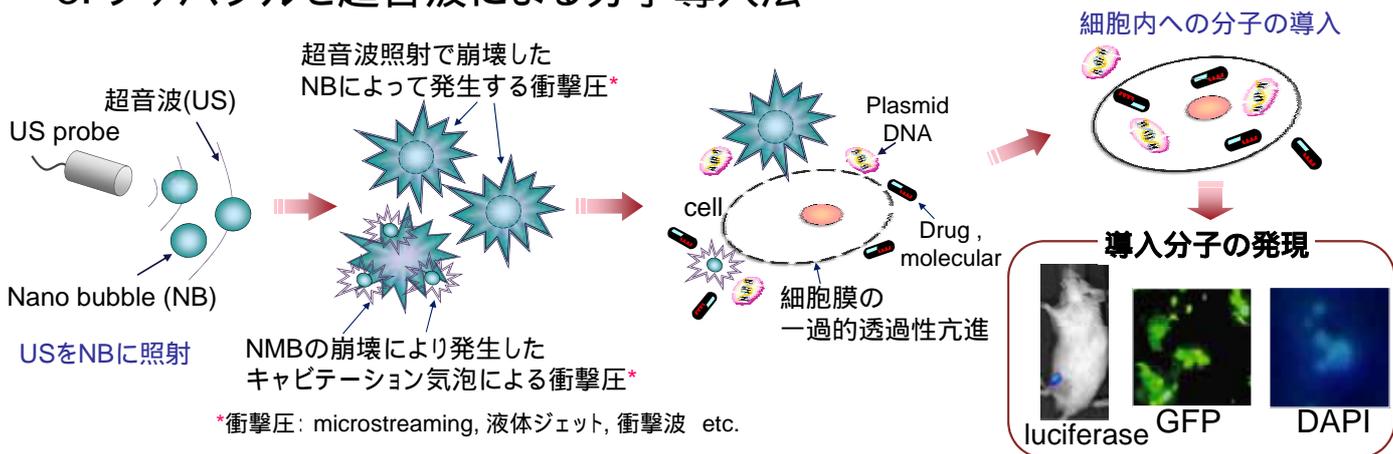
ナノバブルと超音波を用いた分子デリバリー法では導入された遺伝子はゲノムに取り込まれることなく、核内に存在し翻訳に参与する。遺伝子発現時間はわずか一週間程度である。したがって、長期的な遺伝子発現を誘導するには、遺伝子導入を繰り返して行う必要がある。

本研究室では、長期発現プラスミドDNAを開発することで、遺伝子の発現時間を助長し、かつ繰り返し投与回数を軽減できるものと考えている。



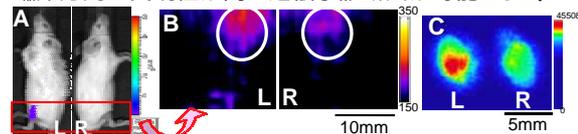
\* ナノバブルと超音波でマウス骨格筋に一度のみ導入

### 3. ナノバブルと超音波による分子導入法



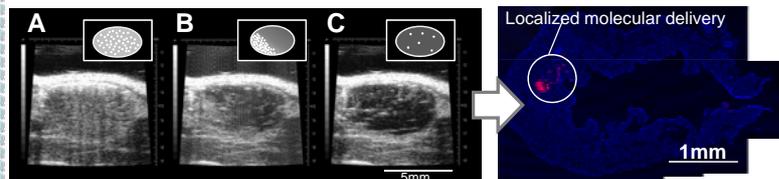
#### PETを利用したNIS遺伝子発現の可視化

遺伝子治療では、遺伝子導入部位での遺伝子発現を可視化することで、治療効果を確認し、予後の治療計画を立案することが必要である。本研究室では、ヨウ化物の取り込み機能をもつ Sodium Iodide Symporter (NIS) 遺伝子に着目している。この遺伝子をレポーター遺伝子としてUS/NBで導入し、NIS遺伝子発現にともなう<sup>124</sup>Iの集積をPETで可視化することで、臨床応用の実現性が高い遺伝子診断法が可能となる。



L: 左前脛骨筋, NIS遺伝子を導入, R: 右前脛骨筋, 生食投与  
(A) 生体発光分子イメージング (B) PETイメージング: sagittal  
(C) オートラジオグラフィ: coronal

#### 二重超音波照射法を利用した局所分子導入法の開発



(A) ナノバブルを膀胱内に満たし、(B) 微弱超音波で目的部位にNBを移動(向かって右→左)、(C) 強力超音波でNBを破壊(遺伝子の導入)

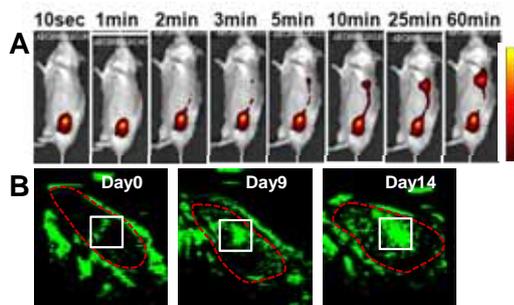
薬剤を導入する方法は、全身投与(静脈注射)と局所投与(動脈注射、腹腔内投与、膀胱内投与等)に大別される。分子デリバリーの効率は全身投与より局所投与が1000倍程度高いと指摘されている。局所投与とEPR効果との相乗効果を考えると、本手法の有効性に期待でき、かつ既存の治療方法では治療効果に限度があり、新しい治療法の開発が望まれる。「局所投与が臨床に有効ながん」として膀胱がんを選択し、その治療法の開発をおこなっている。

### 4. ナノバブルと超音波によるイメージング

現在、がんの画像診断にはCT、MRI、PETなどが使用されているが、10mm以下のがんの診断は困難であるとされている。当研究室では、ナノバブル(NB)と高周波超音波画像診断システム(80MHz)を用いて、NBの移動軌跡からがん新生血管の構築をし、10mm以下のがん早期診断・治療に着手している。

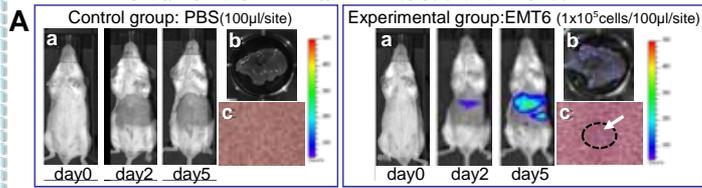
#### リンパ節転移早期診断法の開発

がんによる死亡の直接原因は原発巣ではなく、遠隔転移であるといわれている。実質性悪性腫瘍では、センチネルリンパ節(がん細胞がリンパ液に乗り最初に到達するリンパ節)転移が転移の第一段階であり、がん治療成績の向上には、センチネルリンパ節転移の早期診断・早期治療・遠隔転移の抑制が重要である。



Mouse: MRL/MpJ-*lpr/lpr* (ヒトのリンパ節と同等の大きさの腫脹を有する)  
(A) 生体発光画像: ICG溶液を鼠頸リンパ節に投与  
(B) 高周波超音波画像(血管構築画像): 腫瘍細胞を鼠頸リンパ節内に播種。転移先の腋窩リンパ節内の血管構造を経時的に観察。

#### 転移性肝がん診断・治療法の開発



Mouse: BALB/c, cell: EMT6-luc (mouse mammary carcinoma with luciferase expression)  
(A) 肝転移モデルマウスの作製 (a) *in vivo* 発光画像 (b) *ex vivo* 発光画像 (day 5)  
(c) HE染色 (day 5) (B) (a) 高周波超音波2D血管構築画像 (b) 高周波超音波3D血管体積構築画像 (c) 血管密度の経時変化観察

Days after inoculation	EMT6 (n=3)	Control (n=3)
0	0	0
2	~10	~5
5	~25	~10

肝臓は全身で二番目に血流量の多い臓器であり、がんの転移と増殖に適した環境である。転移性肝がんの早期診断・治療は重要であり、高周波超音波とNBを組み合わせることで従来の超音波診断よりもより微小ながん転移の描出が期待される。