

2024年度 TIA 連携プログラム探索推進事業「かけはし」

調査研究報告書(公開版)

【研究題目】

ナノファイバーメッシュを用いた膠芽腫に対する化学放射線療法及び BNCT 治療効果の最大化

【整理番号】 24-筑波大8

【代表機関】 筑波大学

【調査研究代表者（氏名）】 松本 孔貴

【TIA 内連携機関：連携機関代表者】 物質・材料研究機構 荏原 充宏

【TIA 外連携機関】

【報告書作成者】 松本 孔貴 【報告書作成年月日】 2025 年 3 月 31 日

【連携推進（具体的な連携推進活動内容とその活動の効果等）】

本調査研究に伴う TIA 内連携機関である物質・材料研究機構（以下 NIMS）及び連携機関代表者である荏原研究室との連携を推進するため、以下の項目を実施した。

1. それぞれの機関が有する実験機器・施設等の共用推進

筑波大学 陽子線医学利用研究センターが有する細胞実験及び動物実験に関わる機器類、X 線発生装置、陽子線治療装置及び BNCT 治療装置の紹介及び実験について NIMS 側調査研究員への指導を行い、種々の放射線とナノファイバーメッシュの併用実験を可能とした。同時に、NIMS 内にあるナノファイバーエレクトロスピニング装置（Nanon-01A）を筑波大側調査研究が使用して、目的とする薬剤含有ナノファイバーメッシュの作成の指導を受けた。いずれにおいても、単独施設では取得の難しいデータの獲得を可能とした。

2. 定期的な研究会合

年度内に 2 回の WEB 会合を行い、定期的な進捗の共有及び今後の研究方針等について打ち合わせを行なった。

3. 施設見学

それぞれの施設が有する独自性を共有するため、施設間の見学ツアー等を実施した。具体的には、筑波大学附属病院内において X 線治療、小線源治療、温熱治療、陽子線治療など、他施設では一覧することは難しく、かつ本研究背景や目的に密接するがん治療モダリティを NIMS 研究者および学生に見学していただき、臨床を担当する診療放射線技師等に解説していただくことで、放射線・温熱癌治療の現場の詳細をより身近なものとして認識してもらった。

また、NIMS の荏原研究室が有するスマートポリマー技術は世界に誇れる技術であり、実際のポリマー合成機器、方法、合成されたポリマーシートなどを筑波大研究者および学生が見学することで、新たな材料技術と医療との融合について、より現実的なものとして把握する機会となった。

【調査研究内容（実験等中心に背景・課題と実行された課題解決の内容と結果）】

背景・課題：

膠芽腫（GBM）は、成人において最も発生頻度が高く、かつ極めて悪性度の高い脳腫瘍であり、予後は不良である。5年生存率は10%未満にとどまり、現行の標準治療（外科的切除後にテモゾロミド（TMZ）とX線照射を併用する化学放射線療法）では、依然として再発や治療抵抗性が大きな課題となっている。TMZは血液脳関門（BBB）を通過可能であるが、腫瘍組織への浸透性は低く、治療効果を得るには高用量かつ長期間（最大42日間）にわたる投与が必要であり、全身性副作用のリスクが増大する。さらに、高線量のX線照射は、周囲の健常脳組織に放射線性壊死を引き起こし、治療後のQOL（生活の質）を著しく損なう可能性がある。また、熱ショックタンパク質90（Hsp90）は、GBMにおける放射線・化学療法・温熱療法に対する耐性獲得に深く関与しており、がん細胞において著しく高発現することが知られている。Hsp90の阻害は、治療耐性の克服および再発・転移の抑制に資する新たな治療戦略と位置付けられる。

一方、生分解性ポリカプロラクトン（PCL）ナノファイバーは、高比表面積・高多孔性・分子配列制御といった特性を持ち、薬剤の担持および放出制御が容易である。これを用いたナノファイバーメッシュ（NFM）は、手術と組み合わせて局所に薬剤を送達可能な新規治療プラットフォームとして注目されている。

研究目的：

PCLナノファイバーメッシュ（PCL-NFM）を用いた持続放出型薬剤送達システムを開発し、脳内への局所埋め込みによって膠芽腫の治療効果を高め、副作用を低減し、再発を予防することを目的とする。

実施内容と結果：

本研究では、バイオマテリアル工学・細胞生物学・放射線腫瘍学を統合した学際的手法により、持続放出型薬剤送達システムの構築を試みた。まず、ヒト膠芽腫細胞株U87MGを用いて、TMZおよびHsp90阻害剤TAS116の細胞毒性および放射線との併用効果を*in vitro*で評価した。

コロニー形成アッセイにより、薬剤単独またはX線照射との併用下での生存率を算出し、放射線増感比（SER: Sensitizer Enhancement Ratio）を評価した。X線単独による50%生存線量は2.157 Gyであったのに対し、TMZ（50、100、130 μ M）との併用では、それぞれ1.724、0.9476、0.6138 Gyへと低下し、SERは順に1.24、2.28、3.51であった。TAS116（1および1.5 μ M）についても、それぞれSERは1.19および1.66を示した。これらの結果より、TMZおよびTAS116は、いずれもU87MG細胞に対して顕著な放射線増感効果を有することが明らかとなった。

さらに、PCLナノファイバーメッシュへのTMZおよびTAS116の担持に成功し、今後の局所持続放出型治療デバイスとしての応用可能性が示唆された。

【今後の活動予定】

今後は、以下の活動を予定している：

1. ナノファイバーメッシュの物理化学的特性評価

薬剤の放出速度、担持効率、安定性に関する詳細な評価を実施する。特に、薬剤の放出制御性および機械的強度を担保するための製造条件最適化を進める。

2. 動物モデルを用いた in vivo 評価

マウス膠芽腫異種移植モデルを用いて、局所埋め込み型 PCL-NFM による治療効果と安全性を評価する。放射線治療との併用効果、ならびに副作用の軽減効果を検証する。

3. 免疫応答や DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) の誘導評価

放射線＋ナノファイバー薬剤併用による腫瘍免疫活性化効果の解析を行い、免疫チェックポイント阻害剤との併用可能性についても探索する。

4. 臨床応用を見据えた製剤化・滅菌技術の検討

医療現場での使用を想定し、製造・滅菌・保存に適した製剤技術の確立を目指す。

5. 共同研究および企業連携の推進

臨床移行に向けて、製薬企業や医療機器メーカーとの連携を強化し、技術移転・特許出願も視野に入れて研究開発を推進する。