

## ナノの決死圏

信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所

齋藤直人

## I はじめに

私が小学生だった1960年代に、「ミクロの決死圏」というアメリカ映画が封切られました。全ての物質をミクロ化する最新技術?で潜水艇と乗組員をミクロ化し、脳出血患者に静注して血流に乗せ、脳の患部に行き血腫をレーザー銃で破壊するというものです。乗組員に裏切り者がいたり、潜水艇が動けなくなったり、最後はタイムリミットぎりぎり涙から救出したりとスリル満点、しかも免疫系や心臓の激流などと戦いながら体内を旅するというストーリーが新鮮で、子供心に興奮したのを覚えています。50年近く経った今観てみると、抗体がワカメみたいだったり、神経がピカピカ光ったりしてかなり笑えるのですが、その発想はDDS・イメージング・カプセル内視鏡など、現在の医療開発の方向性を先取りしています。

当時は小さいものは何でもミクロと言っていました。現在は、電子顕微鏡や様々な解析装置の進歩により、ナノの時代になっています。医学の分野も例外ではなく、ナノメディスンが流行りです。ナノメディスンに力を入れている産総研によると、トップダウン型研究とボトムアップ型研究があるそうです。トップダウン型は、ナノ材料を医療に応用する研究で、言ってみれば「ミクロの決死圏」のナノ版です。ボトムアップ型は、生体内の様々なナノ構造を解明して医療に役立てる研究で、これは多くの生命科学者が、これまで特に意識しないでやってきた研究が多く含まれます。ここでは、トップダウン型ナノメディスン、すなわちナノ材料の生体応用研究について述べたいと思います。ちなみに、現在ナノ材料の定義は、縦・横・長さのうちの2つ以上が100 nm以下のものとされています。

## II カーボンナノチューブの生体材料への応用

私達が現在研究をしているナノ材料は、純度の高いナノサイズの炭素分子、いわゆるナノカーボンです。

一口にナノカーボンと言っても様々で、信州大学の藤守信教授が優れた製造方法を開発したカーボンナノチューブ (CNT), 1996年にノーベル賞を受賞したサッカーボール状のフラーレン、ウニの殻のような形をしたカーボンナノホーン、いかにも高そうなナノダイヤモンドなどです。これらのナノカーボンは、いずれも生体材料への応用研究が進められています。私は現在ちょっとカーボンナノホーンにはまっていますが、ここでは昔から研究を続けてきたCNTを例に説明します。CNTは癌治療研究が最も多く、DDSや温熱療法への応用が期待されています。また、再生医療の足場材として有効なことが多数発表されています。更には、既存の生体材料にCNTを複合して高機能化する研究も進んでいます<sup>1)</sup> (図1)。

なぜ、CNTをこのような生体材料に応用することが有効なのかというと、まずそのサイズです。CNTはちょうど細胞の微小管と同じサイズと言ったらわかりやすいでしょうか。このため、CNTは細胞表面あるいは細胞内で、細胞に直接作用させることができます。次にその表面反応性の高さです。CNTの表面には、様々な有効分子を結合させることができます。例えば抗癌剤とモノクローナル抗体を付けると、癌治療のための効率の良いDDSになります。一般的に抗癌剤とモノクローナル抗体は直接結合させることができないため、有効分子を複合させるためのプラットフォームとしてCNTを利用する訳です (図2)。また、その表面特性を変えることができ、疎水性にしたり親水性にしたり、正の電荷をもたせたり負の電荷をもたせたりして、生体に有効に作用させることができます。これは再生医療に応用でき、例えばCNTの表面電荷を利用して、神経軸索を思い通りに伸ばしている神経再生の研究者がいます。

CNTの物理的特性も、生体材料への応用に適しています。CNTはその熱特性のため、外部から適当なエネルギーを与えてやると、吸収して高い熱を発生し

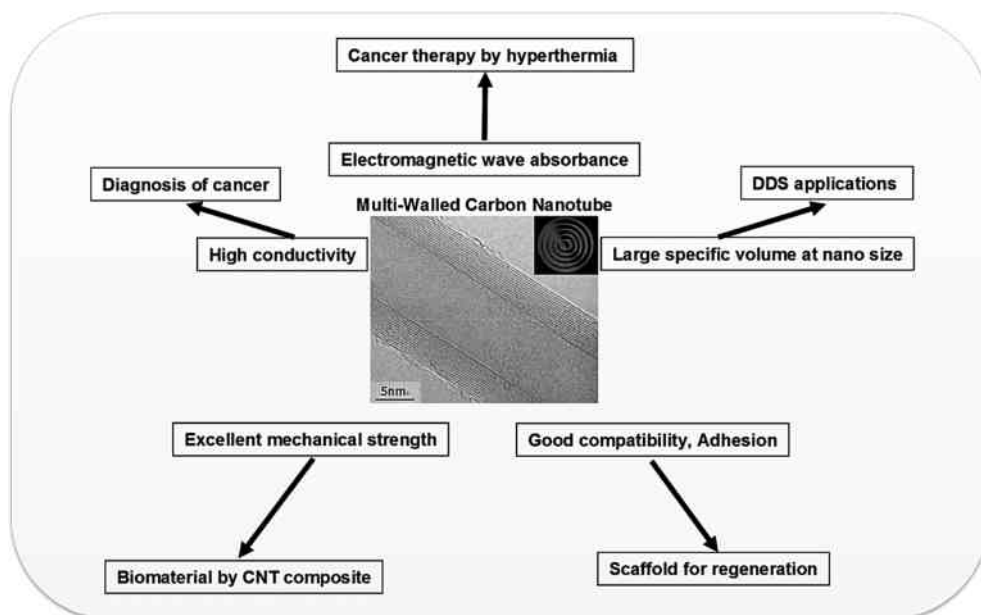


図1 CNT の特性を生かした様々な生体材料への応用 (Chem Rev 114, 6040, 2014改)

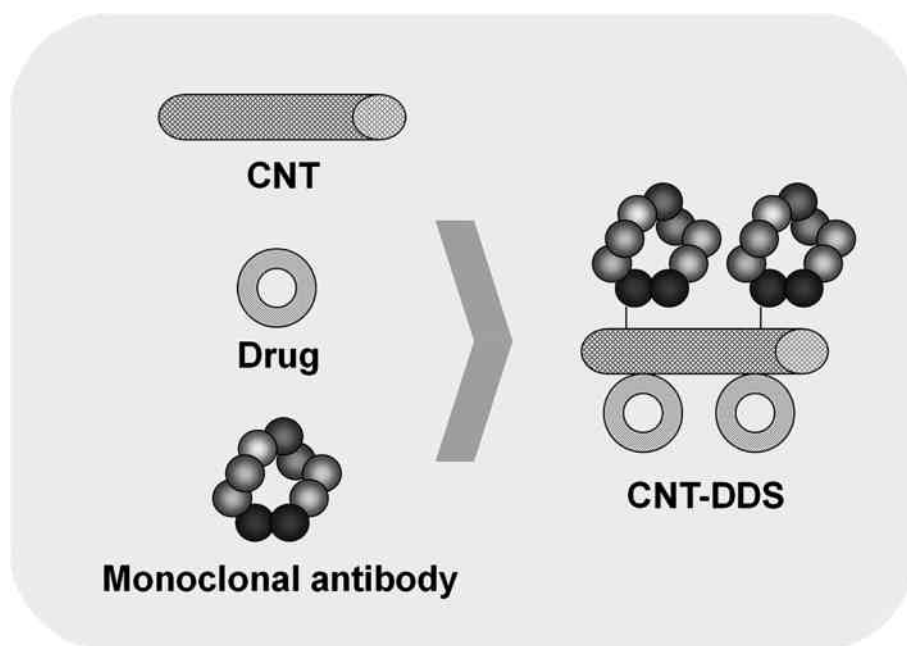


図2 抗癌剤とモノクローナル抗体のプラットフォームとして機能するCNTのDDS (Chem Rev 114, 6040, 2014改)

ます。このため、癌組織にCNTを打ち込んでおいて、外部からマイクロ波などをかけて癌をやっつけるという温熱療法が可能です。最後はその機械的特性です。一言で言えば強いが柔軟という、生体にとって好ましい特性を持っています。この特性は、再生医療の足場材に応用する時に有効です。私達はCNTを骨再生の足場材に使用すると、骨形成が促進することを見出しました<sup>2)</sup>。また、既存の生体材料に複合して高機能化

することもできます。現在、人工関節のソケットに使用するポリエチレンにCNTを複合することで、高い耐摩耗性と高い耐衝撃性という、通常では相入れない性質を合わせもつ新材料の開発に取り組んでいます<sup>3)</sup>。

### III CNTの安全性評価

この様にCNTを生体材料に応用する研究はどんどん進んでいるのですが、実用化において最も問題にな

るのは生体安全性です<sup>3)</sup>。本来カーボンそのものの生体親和性は高く、人工弁や脊椎固定材料に用いられており、臨床で安全性が実証されています。CNTの安全性が問題になるのは、ナノサイズの繊維状物質という一点に絞られます。よく中皮腫などの肺障害を誘発したアスベストと比較されて、CNTの安全性が議論されます。しかし、これはあくまでも吸い込みにおける安全性の問題です。吸い込みにおける安全性と、生体に埋め込む生体材料の安全性が全く異なることは、医学関係者なら誰でもわかることですが、一般の方々にはなかなか理解してもらえません。このために私達は、CNTの生体材料としての安全性評価研究に長い間取り組んできました。しかし、この安全性研究は後述する理由も含めて、大きな困難が伴います。そもそも全く新しい材料の生体安全性について、ある結果だけから「黒」ということはやさしいのですが、「白」というのは極めて難しいのです。無数の状況を想定して一つ一つ慎重に評価し、論理を積み重ねて突破していく必要があります。この生体安全性という難題を解決しなければ、せっかく続けてきたCNTを生体材料に応用する研究は全て無駄になってしまいます。まさに、「ナノの決死圏」という心境です。

CNTの安全性評価研究における大きな問題は2つです。1つ目はこれまで生体材料として、生体内で分解しないナノ粒子が使用されたことがないため、安全性試験のコントロール物質がないことです。私達が唯一見つけたコントロールは、刺青でした。黒い刺青はカーボンブラックのナノ粒子そのもので、太古の時代から人体でその安全性が実証され、現在も莫大な数の人が刺青を入れています。カーボンブラックはCNTと同じカーボン素材ですので、質量を基準に比較する

ことができます<sup>4)</sup>。しかし、この刺青に用いられるカーボンブラックをコントロールにおいた研究を発表しても、笑ってはもらえませんが、あまり真剣に聞いてはもらえません。現在世界のナノ材料の安全性研究は、ナノ粒子を化学物質とみなして行われています。化学物質なら、立派なネガコンもポジコンもおくことができます。しかし、直感的にも、試験結果の数値がコントロールと大きく異なることから、最適な評価になっていないことは明らかです。世界中の研究者を納得させられる、ナノ粒子のコントロールを探し求める旅は続いています。

2つ目は、ナノ粒子が血流に乗って移動するということです。例えば癌の局所で抗癌剤のDDSとして使用した場合、その場に留まっていてくれるなら、局所での反応を評価すればいいだけです。しかし、血流に乗って肺などに行ってしまうと、その部位の反応も調べなければいけません。下手をすると全身の組織反応を調べる必要があるかもしれません。現在、どの部位にどの程度CNTを使用すると、どの部位にどの程度CNTが移動するかという、個々のリスク評価を行うための world standards の構築を目指しています。これまで行ってきたCNTの安全性評価の結果を一言でいえば、部位と方法が適切であれば、CNTは生体材料として安全に使用することが可能です。

#### IV おわりに

CNTを中心に、ナノ材料の生体応用研究の現状と問題点を述べてきました。現時点ではほとんど実用化に至っていませんが、研究論文数は激増しており、必ずナノ材料を当然のように臨床に用いる日がやってきます(図3)。私達は、その時のために一生懸命研究

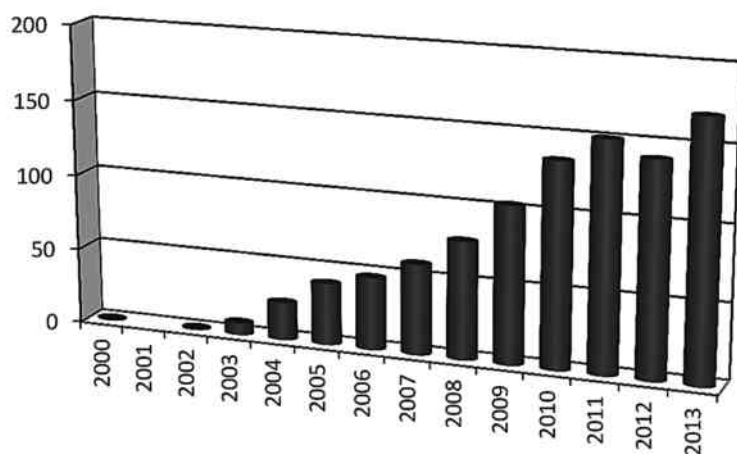


図3  
Carbon nanotubes × biomaterials  
で検索された論文数の増加  
(PubMed)  
CNTの生体応用は、このキーワードで捉えきれない論文が、他に多数ある。  
(Chem Rev 114, 6040, 2014改)

を続け、未来の医療を変えたいと思っています。解析技術の向上により、使用するナノ粒子のサイズも徐々に小さくなってきて、現在一桁は当たり前です。次の

世代の若い研究者達が突入するのは、「ピコの決死圏」でしょうか。

#### 文 献

- 1) Saito N, Usui Y, Aoki K, Narita N, Shimizu M, Hara K, Ogiwara N, Nakamura K, Ishigaki N, Kato H, Taruta S, Endo M: Carbon nanotubes: biomaterial applications. *Chem Soc Rev* 38: 1897-1903, 2009
  - 2) Usui Y, Aoki K, Narita N, Murakami N, Nakamura I, Nakamura K, Ishigaki N, Yamazaki H, Horiuchi H, Kato H, Taruta S, Kim YA, Endo M, Saito N: Carbon nanotubes with high bone-tissue compatibility and bone-formation acceleration effect. *Small* 4: 240-246, 2008
  - 3) Saito N, Haniu H, Usui Y, Aoki K, Hara K, Takanashi S, Shimizu M, Narita N, Okamoto M, Kobayashi S, Nomura H, Kato H, Nishimura N, Taruta S, Endo M: Safe clinical use of carbon nanotubes as innovative biomaterials. *Chem Rev* 114: 6040-6079, 2014
  - 4) Hara K, Aoki K, Usui Y, Shimizu M, Narita N, Ogihara N, Nakamura K, Ishigaki N, Sano K, Haniu H, Kato H, Nishimura N, Kim YA, Taruta S, Saito N: Evaluation of CNT toxicity in comparison to tattoo ink. *Mater Today* 14: 434-440, 2011
-