

医用画像診断への応用を見据えた 金-リン酸カルシウムナノ粒子の作製

SATテクノロジー・ショーケース2022

■ はじめに

日本人の主な死因の1つである悪性新生物（がん）の治療において、その存在や位置を早期に高精度で可視化する診断技術は極めて重要である。X線CT（Computed Tomography）は、迅速・簡便・3次元かつ低侵襲に高分解能なイメージングの可能な、特に優れた医用画像診断技術である。X線CTでは、より鮮明な画像を得るために造影剤（X線吸収性の薬剤）が広く利用されているが、既存の低分子造影剤（ヨード系造影剤）はがん特異的に集積するわけではない。一般に、10～150 nmのナノ粒子は、未熟で間隙のあるがん血管壁より漏出し、周囲のがん組織に留まることができる。これはEPR（Enhanced Permeability and Retention）効果と呼ばれ、がん血管構造に由来する特徴的な現象である。近年、EPR効果によりがん特異的に集積でき、かつ、高いX線吸収性を示す直径10 nm以上の金ナノ粒子が、X線CT造影剤として注目されており、微細ながん血管構造の可視化を実現している。しかし、このサイズのコロイドナノ粒子はすぐには排泄されずに皮下や臓器等に蓄積するため、動物実験での使用に限られている。一方、直径5 nm以下の金微粒子であれば腎臓から排泄されるものの、EPR効果が乏しい。そこで発表者らは、がん周辺の酸性環境下で分解するリン酸カルシウムナノ粒子と金微粒子を複合化（金-リン酸カルシウムナノ粒子）することにより、EPR効果によるがんへの集積性と造影後の排泄性を兼ね備えた新規X線CT用造影剤を開発可能と考えた。本研究では金-リン酸カルシウムナノ粒子作製条件の検討を行った。

■ 活動内容

1. 実験方法

【金微粒子の作製】

既報 [1] に従い、塩化金酸水溶液にテトラキス（ヒドロキシメチル）ホスホニウムクロリド溶液および水酸化ナトリウム水溶液を順に加えた。その後、グルタチオン溶液を添加し、室温条件下で一晩攪拌することにより、直径2-3 nmの金微粒子を作製した。

【金-リン酸カルシウムナノ粒子の作製】

発表者らの共沈法によるリン酸カルシウム複合ナノ粒子作製技術 [2,3] を利用し、金-リン酸カルシウムナノ粒子を作製した。6種類の医薬品注射液を原料とするリン酸カルシウム過飽和溶液に、濃度を変化させた金微粒子コロイド溶液を混合し（最終金濃度として0 M、 6×10^{-4} M、

2×10^{-3} M）、37℃で60分間静置した。得られたナノ粒子の形状や平均粒径を透過型電子顕微鏡（TEM）により評価した。さらに、粒径分布およびゼータ電位を、それぞれ動的光散乱法（DLS）および電気泳動光散乱法（ELS）により評価した。

2. 実験結果と考察

図1に得られた金-リン酸カルシウムナノ粒子のTEM像を示す。金濃度0 Mの場合、様々な形状・サイズの粒子の生成が確認された。一方、金濃度 6×10^{-4} Mおよび 2×10^{-3} Mの条件では、比較的大きな球形粒子の生成が確認され、平均粒径はそれぞれ 127 ± 2 nmおよび 104 ± 2 nmとEPR効果によるがんへの集積が期待できるサイズであった。なお、金微粒子量の増加にともない、生成粒子のサイズは小さくなった。また、図1下段の拡大像より、多数の金微粒子がリン酸カルシウムナノ粒子の内部または表面に存在している様子が観察された。ELSおよびDLS測定の結果、金濃度0 M、 6×10^{-4} M、 2×10^{-3} Mで作製された粒子のゼータ電位はそれぞれ、-0.5 mV、-15.7 mV、-14.5 mVであり、後者2試料のみが単分散粒子であった。負の表面電荷を有する金微粒子を複合化することで、生成粒子が比較的大きな負のゼータ電位を持ち、水溶液中で単分散したと考えられる。以上、金微粒子とリン酸カルシウムの共沈複合化により金-リン酸カルシウムナノ粒子の作製に成功した。

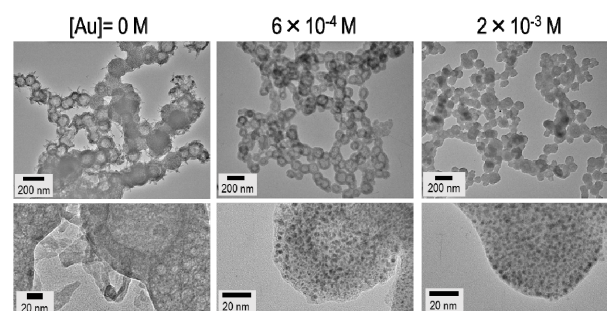


図1. 各金濃度条件下で作製した金-リン酸カルシウムナノ粒子のTEM像

■ 関連情報等

- [1] T. Inose *et al.*, *Col. Surf. B*, 23, (2021), 111732.
- [2] A. Oyane *et al.*, *Col. Surf. B*, 141, (2016), 519-527.
- [3] M. Nakamura *et al.*, *Col. Surf. B*, 162, (2018), 135-145.

代表発表者 猪瀬 智也(いのせ ともや)
所 属 国立研究開発法人 産業技術総合研究所
ナノ材料研究部門 ナノバイオ材料応用グループ
問合せ先 〒308-8565 茨城県つくば市東 1-1-1 中央第 5-41
TEL: 029-861-4252 FAX: 029-861-3005
E-mail: tinose@aist.go.jp

■ キーワード: (1) 金微粒子
(2) リン酸カルシウムナノ粒子
(3) X線CT用造影剤
■ 共同研究者: 中村真紀（産業技術総合研究所）
大矢根綾子（産業技術総合研究所）