



報道機関各位

2020年12月9日  
国立大学法人 信州大学

## 生体から抽出したリンパ管内のナノ粒子動態を評価する新規システムを開発 ーナノ粒子の安全性評価を可能にするリンパ管内灌流システムー

### ■ ポイント ■

- ・ 近年様々なナノ粒子を、薬物のドラッグ・デリバリー・システム(体内の目的の部位へ薬物を送達する技術)や癌のイメージングなど、医学へ応用することが期待されている
- ・ 体内に入ったナノ粒子はリンパ管に入るが、ナノ粒子とリンパ管の相互作用は不明な点が多い
- ・ ナノ粒子のリンパ管内での動きと、ナノ粒子がリンパ管に与える影響について、生体外で評価するリンパ管内灌流システムを初めて開発した
- ・ このシステムにより、ナノ粒子の臨床応用に向けた安全性評価や体内動態の解明が可能になる

### ■ 概要 ■

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 所長、黒田千佳(信州大学大学院医学系研究科修士課程 2017年3月修了、同博士課程 2017年4月から2019年3月まで在籍、現山口大学医学部3年)らの研究グループは、カーボンナノチューブ(CNT)を始めとするナノ粒子がリンパ管の中でどのような動きを示し、リンパ管の生理的な動きにどのような影響を与えるのかを評価するための新規の実験システムの開発に成功した。

体内に取り込まれたナノ粒子はリンパ管に入りリンパ管内を流れるが、このリンパ管は体内では自発的に収縮や拡張を繰り返してリンパ液を輸送している。本研究では、ラットから抽出したリンパ管の内部にCNTなどのナノ粒子を流して、それらのナノ粒子の動きを視覚的に捉えるだけでなく、ナノ粒子がリンパ管の自発的な収縮・拡張やリンパ管組織自体に与える影響について、生体外で評価することができるシステムを初めて開発した。これにより生体内に取り込まれたナノ粒子とリンパ管の相互作用について明らかにすることができ、ナノ粒子の生体安全性評価や体内動態が解明され、ナノ粒子の臨床応用に貢献することが期待できる。なお、この技術の詳細は、2020年12月3日にエルゼビア社の学術誌 *Nano Today* (インパクトファクター2019:16.907)にオンライン掲載された。

\_\_\_\_\_は【用語の説明】参照

## ■ 開発の社会的背景 ■

近年、ナノ粒子はドラッグ・デリバリー・システムや癌などを検出するバイオイメージング、再生医療など様々な医学的応用のために広く研究されている。このように生体にナノ粒子を入れて診断や治療などを行う場合には、体内でナノ粒子がどのように振る舞うのかを予め明らかにしてから臨床応用する必要がある。ナノ粒子は体内に入ると多くがリンパ管に入ることがわかっているが、実際にリンパ管内でどのような挙動を示すかについては未だに不明な点が多い。また、リンパ管は組織液の回収などを行っており、障害されるとリンパ浮腫などの原因にもなりうる重要な経路であるため、ナノ粒子のリンパ管への影響を明らかにする必要がある。

## ■ 研究の経緯 ■

これまで 齋藤直人 所長の研究チームでは CNT を複合した耐久性の高い人工関節の開発や骨の再生医療にカーボンナノ粒子を活用するなど、ナノ粒子の生体応用に関する技術を複数開発してきた。このようなナノ粒子を生体に応用する場合は常に生体安全性評価が重要である。特に生体内に入ったナノ粒子は、組織からリンパ管に移動するため、ナノ粒子とリンパ管の相互作用を解明する必要がある。これまで生体内でナノ粒子がリンパ管を流れる状態を観察する技術は開発されていたが、生体外でより詳細かつ定量的に評価できる技術はなかった。このため、初めて生体外におけるリンパ管内灌流システムの研究開発を行った。本研究は、独立行政法人 日本学術振興会 基盤研究(A)「CNTを応用した高機能生体材料創製のためのCNT・生体界面技術の構築と安全性評価(2012～2016 年度)研究代表 齋藤直人(信州大学)」、若手研究(B)「脈管系におけるナノ粒子の動態解析および新規のナノ粒子生体内安全性評価法の確立(2016～2018 年度)研究代表 安嶋久美子(信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所 2015 年～2017 年まで在籍、現国立国際医療研究センター研究所)」による支援を受けて行ったものである。

## ■ 研究の内容 ■

本研究では、ナノ粒子とリンパ管との相互作用を視覚的かつ定量的に解明し、ナノ粒子の生体安全性についての評価を可能にするために、摘出したリンパ管内腔灌流システムを初めて開発し、実際に CNT などのナノ粒子を用いて評価を行った。この実験システムは生きたラットからリンパ管を取り出し、摘出したリンパ管を生体内と近い状況下で制御することで、リンパ管組織が生きたまま内部を流れるナノ粒子の影響を評価することが可能である。この灌流システムは、動物の生体内実験と比較して、ナノ粒子の動きとそれに対するリンパ管の反応をより高解像度で詳細に調べることができ、また単一のリンパ管のナノ粒子に対する生理的反応を定量的に計測し、かつ組織学的にも評価することが可能であった。本システムを利用してナノ粒子の生体動態に関する重要な情報を得ることで、ナノ粒子の多様な医学的応用に大きく貢献することが期待される。図1にナノ粒子のリンパ管内灌流システムの模式図を、図2に実験システム構築の手順と、システムにより得られたリンパ管の自発性収縮の様子を示す。

摘出したリンパ管内にナノ粒子を流してハイスピードカメラで撮影することで、リンパ管内を流れる粒子の様子とその流れ方を評価することが可能となった。またナノ粒子を流したあとのリンパ管組織を観察することで、CNT などのカーボンナノ粒子と比較して、銀ナノ粒子ではリンパ管の内皮細胞と平滑筋細胞が障害されていることがわかり、組織学的、電子顕微鏡的な評価が可能となった(図2)。すなわち、この実験システムを用いて特定のナノ粒子を評価することで、そのナノ粒子のリンパ管への生理学的および

組織学的な影響を解明することができ、細胞実験や動物実験などと組み合わせて生体安全性を評価することで、ナノ粒子の臨床応用をより安全に達成することができる。ナノ粒子の医学への応用は、様々な薬剤のドラッグ・デリバリー・システムを始めとして、癌のイメージング、再生医療など極めて広い範囲に貢献することが期待されている。

#### ■ 今後の予定 ■

今後はナノ粒子の医学への応用を目的として、様々なナノ粒子の濃度や時間によるリンパ管への影響を検証する。さらに細胞や動物実験と組み合わせて、ナノ粒子の臨床応用にむけた安全性を検証していく予定である。

#### ■ 論文情報 ■

題 目 : Isolated lymphatic vessel lumen perfusion system for assessing nanomaterial movements and nanomaterial-induced responses in lymphatic vessels

著 者 : Chika Kuroda, Kumiko Ajima, Katsuya Ueda, Atsushi Sobajima, Kazushige Yoshida, Takayuki Kamanaka, Jun Sasaki, Haruka Ishida, Hisao Haniu, Masanori Okamoto, Kaoru Aoki, Hiroyuki Kato and Naoto Saito

掲載誌 : Nano Today

D O I : <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.101018>

#### ■ハイスピードカメラ映像や図の公表について■

ナノ粒子である CNT を流した時の、リンパ管の自発性収縮・拡張のハイスピードカメラ映像、掲載した図などを提供することができます。下記の研究内容に関する問い合わせ先までご連絡ください。画像の無断転載、無断使用を固く禁じます。

#### ■ 本件問い合わせ先 ■

研究内容に関する問い合わせ先

信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所 所長 齋藤直人

Tel: 0263-37-3548 Fax: 0263-37-3549

報道に関する問い合わせ先

国立大学法人信州大学 総務部総務課広報室

Tel: 0263-37-3056 Fax:0263-37-2188

画像の無断転載、無断使用を固く禁じます。

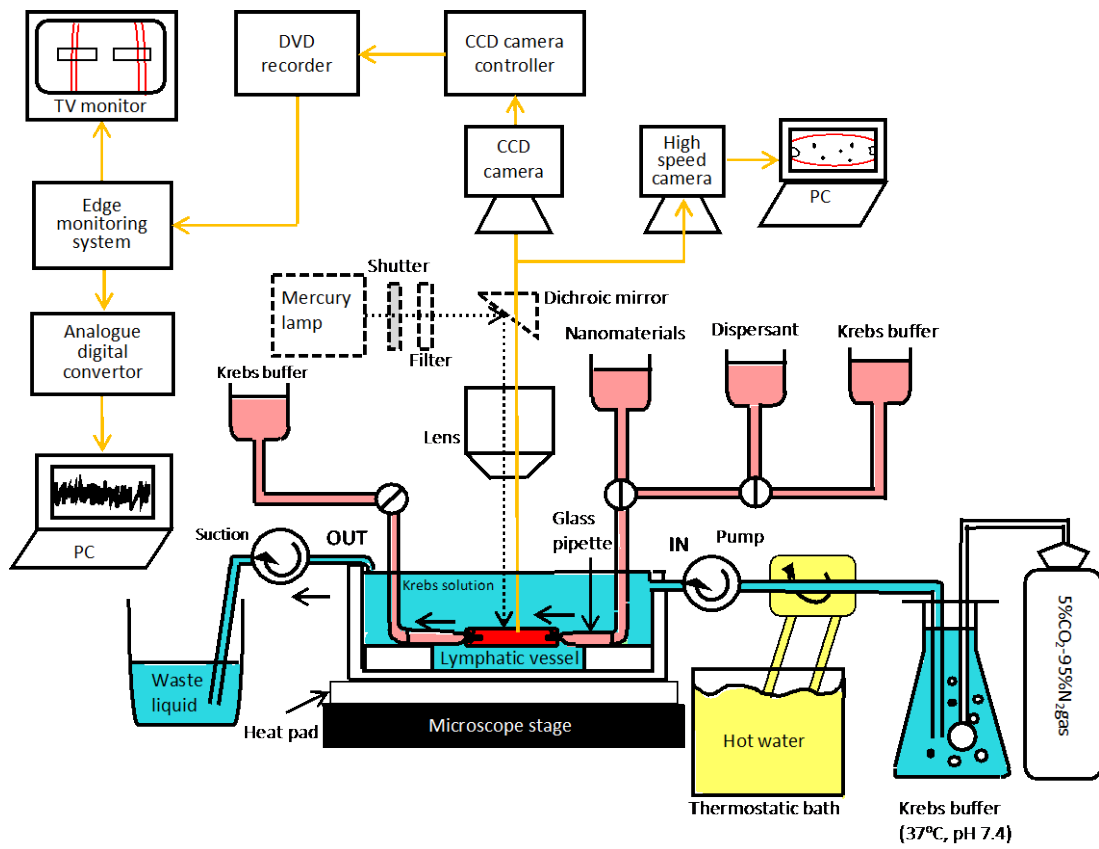


図1 ナノ粒子のリンパ管内評価システムの模式図

画像の無断転載、無断使用を固く禁じます。

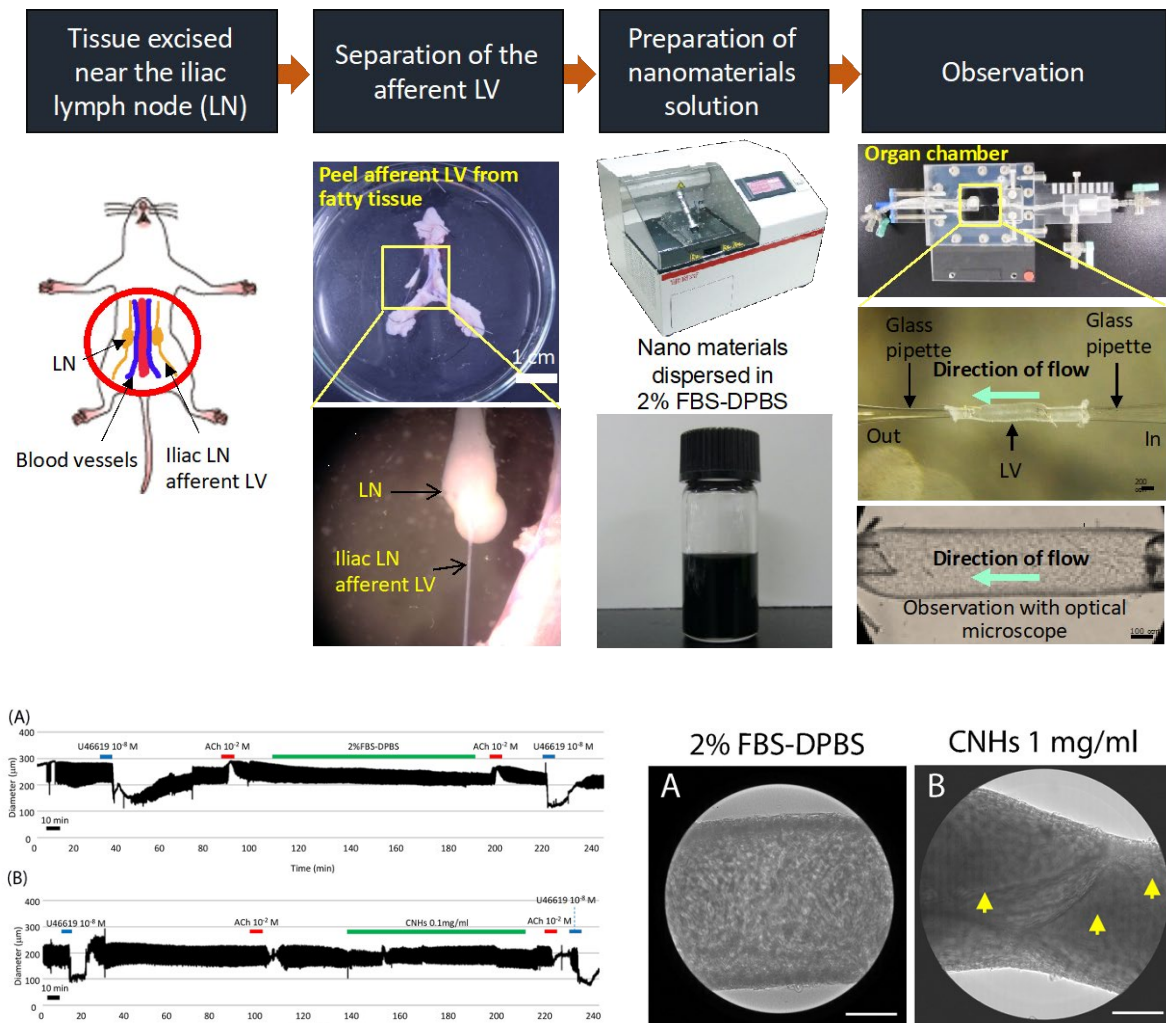


図 2 実験システム構築の手順(上)、システムによる評価で得られたリンパ管の自発性収縮の動きをグラフ化したもの(左下)、リンパ管と内部にカーボンナノチューブを流した様子(右下)

## 【用語の説明】

### ◆ナノ粒子

縦・横・高さの 3 次元のうち、2 次元以上が 1 ナノメートル( $10^{-6}$  mm)から 100 ナノメートルのサイズである粒子

### ◆リンパ管

全身のリンパ液が流れこみそれを流す管のことで、内部にはリンパ液が流れている。リンパ管はリンパ節という拠点を介して末梢から最終的には静脈に流れ込む。リンパ系は不要物の回収経路であり免疫系を構成するなど様々な働きがある。

### ◆ドラッグ・デリバリー・システム

薬物を体内の目的とする部位へ送達するためのシステム技術

### ◆自発性収縮

リンパ管自身が外部からの刺激なしに収縮と拡張を繰り返すこと。自発性収縮やリンパ管周囲の筋運動などによりリンパ液は末梢から心臓の方向に向かって流される。