

2022年5月2日

再生医学・再生医療の先端融合的共同研究拠点
2021年度共同研究報告書

京都大学ウイルス・再生医科学研究所長 殿

研究代表者（申請者）

所属：東北大学大学院工学研究科

職名：教授

氏名：山本 雅哉

下記のとおり共同研究課題の実施結果について報告します。

記

1. 研究課題：細胞外環境操作による幹細胞凝集体に対する分子デリバリーシステムの組織浸透性機構解明
2. ウイルス・再生医科学研究所共同研究者： 田畑 泰彦
3. 研究期間：2021年4月1日～2022年3月31日

4. 研究経過及び研究成果：

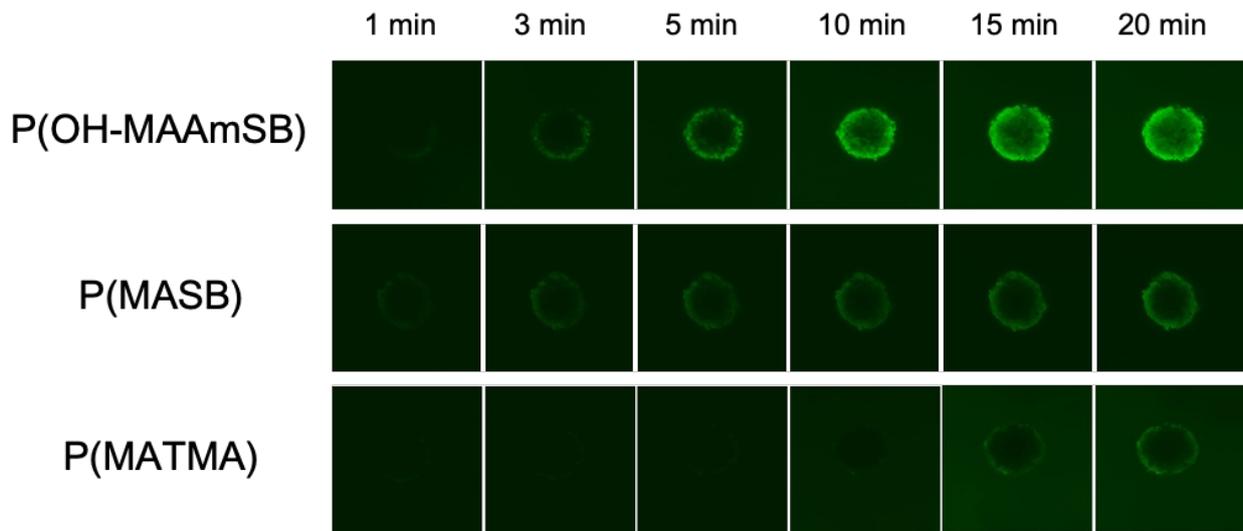
がん細胞からなる細胞凝集体は、がん微小環境に類似の低酸素状態や細胞機能などをもち、平面培養された細胞とは異なる薬物浸透性を示すため、ドラッグデリバリーシステム（DDS）研究に利用されつつある。われわれは、がん細胞からなる細胞凝集体を利用して、スルホベタインポリマーの一つである3-ジメチル(メタクリロイルオキシエチル)アンモニウムプロパンスルホン酸：P(MASB)が、細胞凝集体浸透性を有することを明らかにした。さらに、スルホベタインポリマーの化学構造が、がん細胞内部への移行挙動に対して影響を及ぼすことを見いだしつつある。

本研究では、高浸透性ナノキャリアとして、スルホベタインメタクリレートと(メタ)アクリルアミドの双性イオンポリマーを、双性イオン間に水酸基を有するものと有しないものの2種類を調製した。得られたスルホベタインポリマーを蛍光標識し、スルホベタインポリマーの化学構造ががん細胞からなる細胞凝集体浸透性に与える影響について評価した。

ヒト肝がん細胞株（HepG2細胞）を低接着プレートに対して 1.5×10^3 cells/wellで播種し、4日間前培養することにより細胞凝集体を得た。得られた細胞凝集体の培養液に蛍光標識ポリマー水溶液を添加し、共焦点レーザー顕微鏡を用いて細胞凝集体浸透性を評価した。

ヒドロキシ基を有するメタクリルアミドポリマーであるポリ(2-ヒドロキシ-3-((3-メ

タクリルアミドプロピル) ジメチルアンモニオ) プロパン-1-スルホン酸) : P(OH-MAAmSB)は、単層培養細胞に対する細胞毒性が小さかった。さらに、P(OH-MAAmSB)は、速やかに細胞凝集体に浸透し、約 150 秒で中心領域 (直径約 325 μ m) に到達した。この細胞凝集体浸透性は、これまでに報告してきたP(MASB)と比較して、より高かった。一方、カチオン性ポリマーである poly(trimethyl-2-methacroyloxyethylammonium) : P(MATMA)は、周辺からわずか1~2層までしか浸透しなかった。P(OH-MAAmSB)の優れた細胞凝集体浸透性は、その良好な水溶性と側鎖のコンフォメーションに起因することが示唆された。以上より、化学構造を変化させることにより高い細胞凝集体浸透性をもつDDSキャリアを分子設計することができた。



5. 研究成果の公表

N. Morimoto, K. Ota, U. Miura, H. Shin, M. Yamamoto, Sulfobetaine polymers for effective permeability into multicellular tumor spheroids (MCTSs). *J. Mater. Chem. B* 10(14): 2649-2660 (2022).