

## ナノ粒子をポリマーコーティングによって 線虫体内へ蓄積させることに成功！

～蓄積の制御により“環境負荷の軽減”や“生体内の薬剤蓄積”を可能に～

### ◆発表のポイント

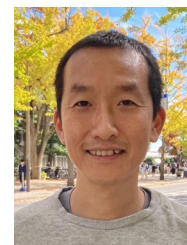
- ・ポリマーコーティングにより、ナノ材料の線虫体内での蓄積を制御しました。
- ・土壌モデル生物である線虫が、ナノ粒子を体内に蓄積する条件を発見しました。
- ・環境負荷の低いナノ材料や生体送達能力の高いナノ材料の開発が期待できます。

岡山大学学術研究院環境生命自然科学学域（理）の藤原正澄研究教授、岡山大学異分野基礎科学研究所のゾウ ヤジュアン助教、仁科勇太教授らのグループは、筑波大学システム情報系の鹿野豊教授、京都大学大学院人間・環境学研究科の小松直樹教授、京都大学医生物学研究所の中台枝里子教授らのグループと共同で、ナノ材料の表面を親水性高分子ポリグリセロール<sup>(1)</sup>でコーティングすることで、環境化学や細胞生物学のモデル生物として知られる線虫 *C. elegans* (*Caenorhabditis elegans*) の体内へのナノ材料蓄積を制御することに成功しました。本研究成果は、2024年4月20日に、科学誌「*Chemosphere*」のオンライン版に掲載されました。

ナノ材料は土壌改良や水質浄化に有用な物質として近年盛んに開発されています。一方で、相当量のナノ材料が土壌や海洋河川などに流出し得るため、それらナノ材料の環境および生態系への影響が懸念されています。今回、代表的なナノ材料である酸化鉄ナノ粒子の表面をポリグリセロールという親水性高分子ポリマーにより被覆することで、土壌モデル生物である線虫体内への蓄積を抑制することに成功しました。また、ナノ粒子表面を人為的に正負に帯電させることで蓄積量も変化することも明らかとなりました。このポリグリセロールによる被覆は様々なナノ材料に適用可能なため、将来的に、ナノ材料の環境負荷を下げるのが期待されます。また、逆に、線虫などにナノ粒子を蓄積させる技術の基盤ともなるため、効果的な薬剤送達・蓄積技術への展開も期待されます。

### ◆研究者からのひとこと

私たちはナノ粒子を線虫体内に届けて、生体内のセンシングを行う研究をしていますが、ナノ粒子が届かないことに困っていました。そこから、逆の発想で、届きにくいナノ粒子の有用性に気づき、今回、環境分野への方向性を示すことができました。



藤原研究教授

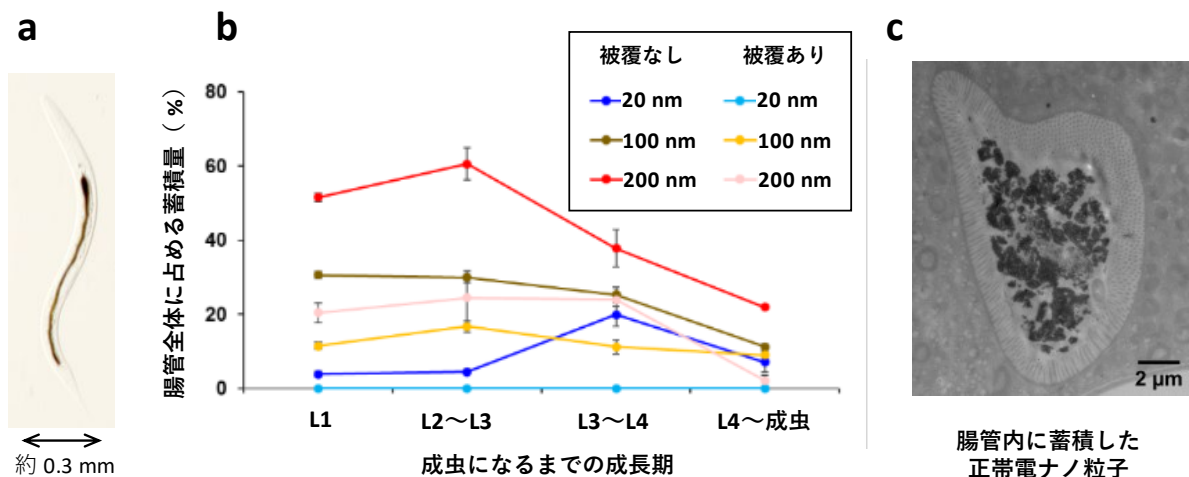
## ■発表内容

### <現状>

ナノ材料は土壌改良や水質浄化に有用な材料として、近年盛んに研究されています。一方で、これらナノ材料が土壌や海洋、河川などに流出する可能性があり、環境および生態系への影響が懸念されていました。環境中に放出されたナノ材料は土壌や水中の生物に取り込まれ、何らかの毒性を及ぼす可能性があります。ナノ材料が生物体内に蓄積されるのに大きく影響するのがナノ材料の表面状態ですが、ナノ材料の表面は不均一性が大きく、確実に制御して生体内への取り込み量を評価することが従来は困難でした。

### <研究成果の内容>

本研究では、このナノ材料表面を均一にし、さらに親水化する方法として、ポリグリセロール修飾に着目しました。ポリグリセロールは粒子表面に枝状構造を形成してナノ粒子の凝集を防ぎ、培養細胞への取り込みを制御できることが本研究チームの過去の研究から明らかとなっていました。これを土壌モデル生物として知られている線虫 *C. elegans* に適用するために、代表的なナノ材料である超常磁性酸化鉄ナノ粒子の表面をポリグリセロールで修飾した後、アミノ基、カルボキシル基、スルホ基、アミノ基を導入することで、表面を正・負に帯電させました。また、線虫への投与条件を最適化することで、ナノ粒子の取り込み量を評価しつつ、線虫の寿命や生殖能に基づく毒性評価が可能な実験モデル系を確立しました。その結果、ナノ粒子をポリグリセロールで被覆した場合は線虫体内のナノ粒子蓄積量が減少した他、粒子表面が負に帯電した場合は線虫体内への蓄積が抑制され、粒子表面を正にした場合は体内に蓄積することが明らかとなりました。また、ナノ粒子が体内に蓄積した場合は、寿命や生殖能に影響が生じることが明らかとなりました。



(a) 線虫体内に蓄積したナノ粒子の光学顕微鏡像。(b) ポリグリセロール被覆有りと無しのナノ粒子を異なる成長期の線虫 (L1~L4) に投与した際の体内蓄積量。(c) 腸管腔内に蓄積した正帯電ナノ粒子の電子顕微鏡画像。

## <社会的な意義>

本研究によって、土壌生物に対するナノ材料の環境影響をこれまでより正確に評価することが可能となります。また、ポリグリセロールによる表面修飾は様々なナノ材料にも適用可能なため、ナノ材料の環境負荷を下げるのが期待されます。逆に、ナノ材料は薬などの担持媒体としても利用されるため、効率的に生体内に蓄積させるための技術としても利用可能となります。例えば、近年盛んに研究されている、ナノ粒子を用いた生体内量子センシングにおいても、ナノ粒子が及ぼす毒性を評価する必要があり、幅広い分野に意義のある成果と言えます。

## ■論文情報

論文名：

Size, polyglycerol grafting, and net surface charge of iron oxide nanoparticles determine their interaction and toxicity in *Caenorhabditis elegans*

邦題名「酸化鉄ナノ粒子の粒径、ポリグリセロール修飾、および表面電荷が *Caenorhabditis elegans* との相互作用と毒性に与える影響」

掲載紙：*Chemosphere*

著者：Yajuan Zou, Yutaka Shikano, Yuta Nishina, Naoki Komatsu, Eriko Kage-Nakadai, Masazumi Fujiwara

DOI：10.1016/j.chemosphere.2024.142060

URL：<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653524009536>

## ■研究資金

本研究は、以下の支援を受けて実施しました。

- 独立行政法人日本学術振興会「科学研究費助成事業」
  - 基盤 A・20H00335, 研究代表：藤原正澄
  - 国際共同研究強化(A)・20KK0317, 研究代表：藤原正澄
  - 挑戦的研究(萌芽)・22K19759, 研究代表：中台枝里子(京都大学)
  - 基盤 C・21H05599, 研究代表：鹿野豊(筑波大学)
- 国立研究開発法人科学技術振興機構  
「先端国際共同研究推進事業(ASPIRE)次世代のためのASPIRE」  
(JPMJAP2339, 研究代表：鹿野豊(筑波大学))
- 国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構  
「官民による若手研究者発掘支援事業」  
(JPNP20004, 研究代表：藤原正澄)
- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構「ムーンショット型研究開発事業」  
(JP23zf0127004, 研究代表：村上正晃(北海道大学))
- 国立研究開発法人科学技術振興機構 未来社会創造事業「共通基盤」領域 本格研究  
(JPMJMI21G1, 研究代表：飯田琢也(大阪公立大学))

- 国立研究開発法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業さきがけ  
(JPMJPR20M4, 研究代表：鹿野豊 (筑波大学))
- 公益財団法人 山陽放送学術文化・スポーツ振興財団「研究助成」(研究代表：藤原正澄)
- 公益財団法人 旭硝子財団「研究助成」(研究代表：藤原正澄)

## ■補足・用語説明

### (1) ポリグリセロール：

ポリグリセロールは、ナノ粒子の表面に結合し、枝分かれ構造を示すため、粒子の凝集を防ぐ効果がある。これにより、生体内などでも安定して粒子を分散させることが可能となる。

### (2) *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*)：

体長 1 mm 以下の円筒形の線虫で、多細胞モデル生物として細胞生物学や神経生物学などで頻りに利用される。環境化学において土壌モデル生物として利用されている。