

PEG（ポリエチレングリコール）からイオン対ネットワークへ：」 立体的な安定性に左右されない「透明マント」を編みあげる 「魔法のクロスリンク（架橋）」

透明マントをどのように編むのか？

30 年間にわたり、ナノ粒子のステルス化（透明化）は一見簡単なことのように見受けられていました：タンパク質や免疫細胞を寄せ付けないう、PEG（ポリエチレングリコール）のような、柔らかく水和した（水分子を伴った）ポリマーのブラシで粒子表面を覆います。しかし PEG の密度、鎖長、立体構造を精密に調整しようとした者ならばすぐに気付くでしょうが、現実はずっと複雑なものでした。多くの「ステルス」設計では、依然として急速な第一相（ α 相*）での血中クリアランス（循環血からの消失）が観察されます。これはナノバイオ相互作用**がしっかりと機能している証拠です。

私たちのチームは別の手立てを考えました。立体反発を最大化するのではなく、「そもそもナノバイオ相互作用の力そのものを最小化したらどうか？」と自問しました。この問いが導いた先が、現在「魔法のクロスリンク」と呼ぶ手法となります——神秘的な意味での魔法ではなく、単純な構造変換がシステム全体の挙動を一瞬で反転させる現象を指しています。

* α 相：投与された薬物が全身の臓器や組織への分布が完了した状態

**ナノバイオ相互作用：ナノスケールの物質と生体機能との間の相互作用。ナノ粒子を生体から排除する方向に力が働く

血中濃度曲線が下降を止める瞬間に着目

ポリイオン複合体（PIC）ミセル（約 30 nm）およびベシクル（約 100 nm）を用いて、それらのコアを形成するイオン対ポリマー鎖を段階的にクロスリンクしました。理論上、クロスリンクは隣接する鎖同士を結合させるだけのはずです。しかし血中では驚くべき挙動が起きました：架橋率が臨界閾値（ミセルで約 40%、ベシクルで約 30%）を超えると、通常、ナノ粒子が α 相で示す挙動（急速な免疫クリアランスと循環血からの消失）を示さなくなりました。

この閾値を超えると、リアルタイム生体内顕微鏡を用いた観察では数時間にわたり血中シグナルの顕著な減衰が認められず、採取した血液からは非常に長い単相性（ α 相性）の半減期（約 100 時間）が確認できました。閾値未満では、同製剤の消失が数分で

起こりました。この切り替わりは急速であり、漸進的・相加的な効果（効果が徐々に現れ、かつ複数の要因が合わさって全体として増強される効果）ではなくパーコレーション型転移（ネットワークがある臨界点を超えるとその挙動が劇的に変化する現象）の特徴を示しました。

私たちはこれを「魔法のクロスリンク」と命名しました。エンドユーザーの視点では、まるで誰かが「みえない」スイッチをパッと切り替えたかのように感じられたからです。

なぜ「魔法のクロスリンク」が作動したのか？

界面では、エントロピーがもたらす二つの効果がナノバイオ間の粘着的な接触を促進します：結合水の放出と対イオンの遊離です。帯電した表面は小さな対イオンの雲で覆われています。タンパク質が接近すると、それらの対イオンが遊離され、エントロピーが相互作用をもたらします。（クロスリンクによる）ポリマーネットワークが形成され、相反する電荷が協調的に対を成してその状態を維持するようになると、放出される遊離対イオンが減り、放出される水分も減少します。つまり、結合すること自体による効果が少なくなります。その結果、クロスリンクは測定可能な以下の3つの効果をもたらしました：

(i) ネットワークの固定化：NMR ピーク幅の広がりや T2 短縮は、ポリマーセグメントの可動性が低下したことを示しており、剛性のあるシステム全体に広がるイオン対ネットワークと一致しました。

(ii) 対イオン占有率の低下：関連イオンの測定値が線形予測値を下回り、ステルス効果が発現する架橋閾値と完全に一致しました。

(iii) タンパク質結合への抵抗性：蛍光相関分光法と熱量測定の両方で、閾値付近におけるタンパク質吸着の消失が確認され、マクロファージ取り込みの著しい減少と著しい血中滞留時間の延長と一致しました。

つまり、ネットワークは動的なクラスタースープから、協調的な浸透したイオン対鞘（イオンが特定の環境下で集合し、周囲を覆うように形成される層状構造）へと移行しました。これは、ふわふわした毛で覆われたブラシ構造ではなく、より強い内部の結束から生まれた、異なる次元のステルス性となります。安定したイオン対ネットワークによるステルス性の実現は、古典的な手法の再考を促しました。PEG 化リポソームは、双イオン性リン脂質による二重層構造を有し、表面に両性イオンを蓄積させるため、ポリイオン複合体のイオン対ネッ

トワークと構造的類似性を示します。これまで成功した製剤で使用された低い PEG 量では、ポリマーによるブラシ構造は疎すぎて単独では強い立体反発を生じることができません。私たちの実験データでは、PEG 化がリン脂質頭部基の孤立した分子内双性イオンを、二重層内でより協調的な分子間イオン対ネットワークへと変換する可能性を示唆しています。これにより頭部基間の相互作用が強化され、表面の双性イオン間ネットワークが安定化します。異なる材料でも原理は同様で、界面における協調的ペアリングとなります。

クリアランス（循環血からの消失）経路の切り替わりに注視

ステルスとは「生体から消失しない」ことではありません。それはゆっくりと、性質が変わることを意味します。生体内イメージングとフローサイトメトリーにより、低架橋粒子が肝臓の類洞血管に素早く付着し、マクロファージや内皮細胞に取り込まれることが示されました。しかし、閾値を超えると挙動が逆転しました：長時間血中を灌流するミセルは肝臓の窓状内皮をすり抜け、肝胆管へと排泄されました。一方、小胞は肝マクロファージによる捕捉が極めて遅く、数日間も血中での高濃度曝露を維持しました。同一の化学構造で二つの異なる挙動（二つの生物学的運命）。このサイズ依存性は後に極めて重要なものとなりました。

物理学的な考えを治療に応用する：

がん細胞を飢えさせるステルス化されたナノリアクター

血中滞留時間の延伸は手段であって、目的ではありません。私たちは、がん細胞の生育に不可欠なアスパラギンを分解する酵素（アスパラギナーゼ）を、長時間灌流するポリイオン複合体(PIC)小胞に封入し、半透膜鞘を備えた小胞型ナノリアクターを創出しました：小分子の栄養素（アスパラギンなど）は拡散して取り込まれ消費される一方、酵素は小胞に守られ保持されます。腫瘍を飢餓状態に陥れるための全身性アスパラギン枯渇が目的であるため、これは従来の「EPR 効果を企図したもの」ではなく代謝が優先される戦略となります。

転移性乳がん動物モデル（4T1 および 231/LM2）において、ナノリアクターは遊離酵素では達成できなかった効果をもたらしました：低頻度投与による持続的なアスパラギンの枯渇化と、腫瘍制御および転移抑制における顕著な効果です。次に私たちは、厳密な KPC 遺伝子動物モデルにおける膵管腺癌（PDAC）に着目しました。このモデルは、ヒト膵癌に見られる緻密な線維性間質、貧弱な血液灌流、深刻な免疫排除を忠実に再現したものです。臨床的相関性が高く、抗 PD-1 抗体などの先進的免疫療法すらほとん

ど効きません。最も治療抵抗性の高い悪性腫瘍の一つを代表するために作られた動物モデルです。約 100nm のベシクルは血中灌流時間が非常に長い場合でも、このバリアを簡単には突破できません。しかし私たちは別の事象を観察しました：持続的なアスパラギンの枯渇は腫瘍内のコラーゲンおよび CAF マーカーの減少とともに線維化を軽減しました。この微小環境の変化は、薬物浸透性の改善を活かせる併用療法候補を即座に示唆しました：小型（約 15nm）の抗 PD-1 抗体です。ナノリアクターで腫瘍をプライミング後、対照群と比較して KPC 腫瘍全体で抗 PD-1 抗体のより深い血管外浸潤と蓄積が確認され、併用療法は強力な腫瘍退縮と生存期間の延長をもたらしました。代謝が物理的障壁を再構築し、生物学的製剤がすり抜けたことを意味します。

サマリーと社会実装

私たちの研究は、単純な疑問から始まりました——PEG に頼らずに、生物学的にナノ材料をステルス化できるだろうか？その答えは、私たちが「魔法のクロスリンク」と呼ぶ現象を通じて明らかになりました。浸透したイオン対ネットワークの鞘が、自発的にステルス性を付与します。この発見は「非付着性」表面に対する考え方を一変させるものです。タンパク質を排除するために厚く密なポリマー層を構築する代わりに、界面そのものを安定化させ、結合によるエントロピー効果を最小化できるようになりました。

マテリアルサイエンスの域を超え、その影響は治療法にまで及びます。アスパラギン分解酵素を搭載したステルスナノリアクターは、長時間の血中滞留性を治療の道具に変え、体内に循環する栄養素を持続的に枯渇させ、全身的に腫瘍を飢餓状態に陥れました。この代謝優先の戦略は、腫瘍部位での蓄積を追求する従来の薬物送達モデルとは対照的です。その考え方は「より多くの薬物を送り込む」ことではなく、「環境を再構築する」ことにあります。

最も顕著な成果は膵臓がんにおいて得られました。この最も線維化が強く治療抵抗性のある悪性腫瘍において、持続的なアスパラギンの枯渇は線維性間質を軟化させ、免疫細胞が浸潤しやすい状況を作り上げました。抗 PD-1 免疫療法との併用では相乗効果が確認され、代謝調節が物理的障壁と免疫学的障壁を同時に再構築し得ることを示唆します。

将来を見据えると、このアプローチは科学と社会にいくつかの方向性を提示します：

(i) 明確なステルス設計ルール：協同的なイオン対または双性イオン間ネットワークを統合することで、PEG などの疎水性ポリマー鎖に依存せずに長時間の血中滞留性を実現させ、非付着性コーティングや薬物キャリアの適用範囲を拡大する可能性があります。

(ii) 新たな次元の治療：代謝ナリアクターは体内ナノマシンとして機能し、持続的に作動して腫瘍生態系を再構築し、他の治療法が作用する基盤を整えます。

(iii) 応用簡便性：腫瘍特異的標的化ではなく全身的栄養調節に依存するメカニズムのため、がん種や投与法を超えて容易に適用範囲の拡大が可能です。

(iv) 社会的影響力：長時間作用型酵素キャリアは、かつて血液がんに限定されていた飢餓療法を、治療が困難とされてきた固形腫瘍を含む領域へ拡大する可能性があります。

結局のところ、表面物理学の疑問として始まったこの研究は、マテリアルサイエンスと医学を繋ぐ架け橋へと進化し、分子秩序の微小な変化が、いかに「ステルス」と「治療」の意味を再定義しうるかを示しました。