生物の仕組みに学ぶ DDS ナノキャリアの開発

国立がん研究センター研究所
分子細胞治療研究分野

曾宮正晴

Biomimetic strategy for development of pleiotropic DDS carriers

Masaharu Somiya

Division of Molecular and Cellular Medicine, National Cancer Center Research Institute

プロフィール

福岡県遠賀郡岡垣町出身。

2011年3月に北九州工業高等専門学校専攻科物質化学工学専攻を修了(川原浩治教授の下で、ヒト細胞を用いたタンパク質大量生産技術の開発に従事)。

2011年4月に名古屋大学大学院生命農学研究科博士課程へ進学し、黒田俊一教授、Andrés Maturana 准教授の下で、B型肝炎ウイルス感染機構に基づく DDS ナノキャリア(バイオナノカプセル)研究に従事。

2013年4月より、日本学術振興会特別研究員 DC1 に採用。

2015年4月より、大阪大学産業科学研究所の研究生。

2016年3月に博士(農学)を取得。

2016年4月より、国立がん研究センター研究所分子細胞治療研究分野において特任研究員として勤務中。落谷孝広主任分野長の下で、エクソソームを用いた DDS 研究に従事。

2017年4月より日本学術振興会特別研究員 SPD に採用予定。

工学と生物学の境界領域でのものづくりに興味がある。現在は、生物がもっている物質送達の仕組みを利用して、DDS に活かすことに取り組んでいる。

趣味はギター演奏とライブ鑑賞、美術館巡りなど。

(そみや まさはる)

1. はじめに

効果的な DDS を達成するには、薬物を送達する DDS ナノキャリアに複数の機能が盛り込まれていることが必要である。すなわち、①生体に投与後、安定的に薬物を保持し、②標的の臓器・細胞に到達したのち、③目的の細胞に効率的に取り込まれ、④細胞内の適切な場所で適切なタイミングで薬物を放出するといった機能である。筆者は、こうしたすべての機能を高度に達成する DDS ナノキャリアを開発するために、自然界に存在するナノ構造体の研究に従事してきた。大学院在籍時には、ウイルスの感染機構を模倣した DDS、さらに現在では、エクソソームを応用した DDS の開発に取り組んでいる(図)。

2. B 型肝炎ウイルスを模倣した DDS

筆者が大学院時代に取り組んだのは、ヒトの肝実質細胞に特異的に感染する B 型肝炎ウイルス(HBV)を模倣する DDS ナノキャリアの開発である。HBV は直径 42nm のエンベロープウイルスであり、同表面抗原 L タンパク質には、ヒト肝臓細胞に発現している受容体を認識するドメインがある。この L タンパク質を酵母細胞において過剰発現させると、HBV ビリオンに酷似したナノ粒子が生成することが明らかになっていた¹⁾。この HBV 様ナノ粒

子、バイオナノカプセル(BNC)内に核酸や低分子化合物を電気穿孔法によって内封することにより、マウスに移植したヒト肝臓由来細胞へ特異的に薬物を送達できることが示されて以降²⁾、BNC を DDS ナノキャリアとする研究が数多く報告されている³⁾。

筆者は、この BNC がヒト肝臓細胞に結合・侵入するメカニズムの解析と、核酸 DDS への応用をテーマに研究を進めた。その結果、L タンパク質に含まれている低 pH 依存性の膜融合ドメインを同定し、さらに細胞内イメージングによって、BNC に内封された薬物が細胞質に送達されることを示した⁴⁾。また、BNC の細胞内取り込み機構と受容体分子の関連を解析し、BNC が細胞表面のヘパラン硫酸プロテオグリカンに結合後、エンドサイトーシスによって取り込まれ、HBV 受容体の本体である sodium taurocholate cotransporting polypeptide(NTCP)と相互作用して、BNC 内包物が細胞質へと移行していることを明らかにした⁵⁾。さらに BNC の薬物送達への応用として、カチオン性ポリマーと BNC との複合体による遺伝子送達システム⁶⁾や、siRNA を高濃度で内封した非カチオン性リポソームと BNC の複合体を用いた、ヒト肝臓細胞への siRNA 送達システムを開発した⁷⁾。

若手研究者のひろば

図 ウイルスやエクソソームを基にした DDS 研究

3. エクソソームを用いた DDS

筆者は2016年4月より、国立がん研究センター研究所において、エクソソームを用いたDDSの開発に取り組んでいる。エクソソームはあらゆる細胞から分泌される直径100nm程度のナノ粒子であり、リポソームのように脂質二重膜から成る外殻を有し、その内部にはタンパク質や核酸を含んでいる。エクソソームは生体内において分泌細胞からレシピエント細胞へ受け渡され、エクソソーム内部の分子のやりとりを介して細胞間情報伝達を担っている⁸⁾。エクソソームには、特定の細胞への標的化能があること、実際に細胞同士で核酸やタンパク質などの生体高分子をやりとりしていることが示されており、DDSとして魅力的な機能が備わっている。エクソソームDDSの実用化の課題は、①細胞から分泌されるものであるため大量生産に不向き、②エクソソーム内に効率的に薬物を内封する技術が確立されていない、③治療に必要な

量のエクソソームを投与した場合の安全性が担保されていないといった点である。筆者はこれらの課題を解決すべく、日夜研究に取り組んでいる。

4. おわりに

一般的なDDSにおいては、生体適合性が高く化学合成可能な脂質や高分子などから成る材料が用いられることが多いが、筆者は生物がもつ多彩な機能をDDSに応用することに取り組んできた。生物由来の素材、つまりタンパク質などの生体高分子を扱うデメリットとして、一般に大量に合成することが困難であり、工業生産に不向きなうえ、ヒトに対する抗原性などの安全性を評価する必要があり、その実用化は一筋縄ではいかないと思われる。これを解決するためには、生物の機能を合成可能な素材で代替する手法があげられる。例えば、タンパク質の機能を担うドメインをペプチドで合成し、これを用いることは、生物の機

能を基にした人工ナノキャリアを実現する最も有効なアプローチであろう。またナノサイズのキャリアに限らず、細胞そのもの、もしくは細胞様の材料を用いるDDSも、非常に魅力的に思われる。このように、生物がもつ合理的かつ多彩な機能を移植した新規DDSの開発を通して、DDS領域の発展に少しでも寄与できればと考えている。

文献

- 1) Kuroda, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 267 (3), 1953-1961 (1992)
- 2) Yamada, *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, 21 (8), 885-890 (2003)
- 3) Somiya, *et al.*, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 95, 77-89 (2015)
- 4) Somiya, *et al.*, *J. Control. Release*, 212, 10-18 (2015)
- 5) Somiya, *et al.*, *Virology*, 497, 23-32 (2016)
- 6) Somiya, *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, 20 (12), 3873-3879 (2012)
- 7) Somiya, *et al.*, *Int. J. Pharm.*, 490 (1-2), 316-323 (2015)
- 8) Valadi, *et al.*, *Nat. Cell Biol.*, 9 (6), 654-659 (2007)