



エクソソームに随伴して薬物を送達する新しいドラッグデリバリーシステム

研究者所属・職名： 医歯薬学総合研究科・教授

ふりがな やまよし あさこ

氏名： 山吉 麻子

主な採択課題：

- [基盤研究\(B\) 「体液循環型ノンコーディングRNA を標的とした癌転移狙撃システムの構築」 \(2018-2020\)](#)
- [学術変革領域研究\(A\) 「マテリアル・シンバイオシスのための生命物理化学」 \(2020-2024\)](#)
- [学術変革領域研究\(A\) 「非天然核酸が誘導する免疫惹起機構と『弱い相互作用』の解明」 \(2020-2024\)](#)

分野： 生体関連化学、ケミカルバイオロジー

キーワード： エクソソーム、核酸医薬、microRNA、抗体結合型核酸、免疫反応

課題

● 研究の背景・目的

がん細胞から分泌される細胞外小胞（エクソソーム）に microRNA と呼ばれる小さな遺伝子が含まれることが見出され、創薬の標的として非常に注目を集めているが、この機能の特異的に抑制することはこれまで実現されていない。本研究では、『エクソソームの表面に存在するしるし（抗原）に結合する抗体（Anti-Exo抗体）』と『核酸医薬』とを複合化した抗体結合型核酸（ExomiR-Tracker）を開発し、エクソソーム受容細胞への選択的な核酸医薬の送達と、エクソソーム含有 microRNA の機能制御の、両方を達成することを目指した。

● 研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

当時、Anti-Exo抗体が、エクソソームに随伴して細胞内に取り込まれるのか明らかになっていなかったため、これを検証することから始まった。その後、細胞内侵入が認められたAnti-Exo抗体に核酸を結合したExomiR-Trackerを合成し、細胞内導入効率ならびに遺伝子発現抑制効果を評価した。

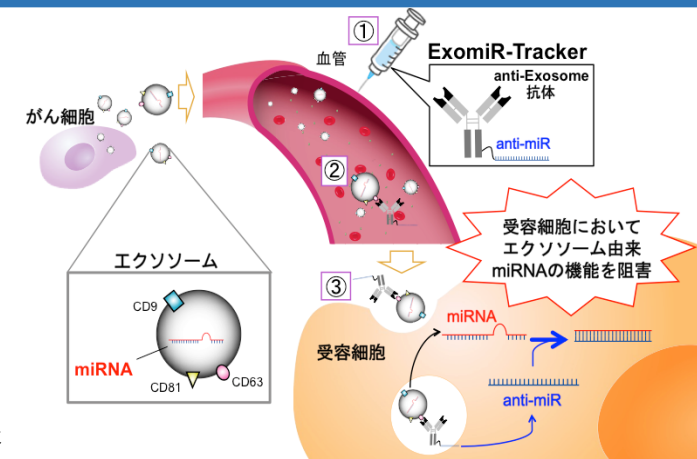


図1 研究構想のイメージ図

エクソソームに随伴して薬物を送達する新しいドラッグデリバリーシステム

研究成果

● ExomiR-Trackerの合成と細胞内局在の評価

Anti-Exo抗体と核酸医薬とを複合化した新しい抗体結合型核酸“ExomiR-Tracker”の開発に世界で初めて成功した。また、ExomiR-Tracker が血液などの体液中でエクソソームと特異的に結合した後、エクソソームに随伴して、エクソソーム受容細胞に取り込まれることを見出した（図2左）。

● ExomiR-Trackerの遺伝子発現抑制能

受容細胞内に取り込まれたExomiR-Trackerは、エクソソームから放出されるmicroRNAの機能を、特異的に制御することが可能であることが確認された。また、担がんマウスにExomiR-Trackerを尾静脈投与したところ、腫瘍特異的な集積が認められ、腫瘍形成能を顕著に阻害できることも明らかとなった（図2右）

● 細胞免疫反応の抑制

免疫原性の高い核酸医薬をExomiR-Trackerに搭載し、細胞内送達を試みたところ、免疫反応を抑制できることも見出された。

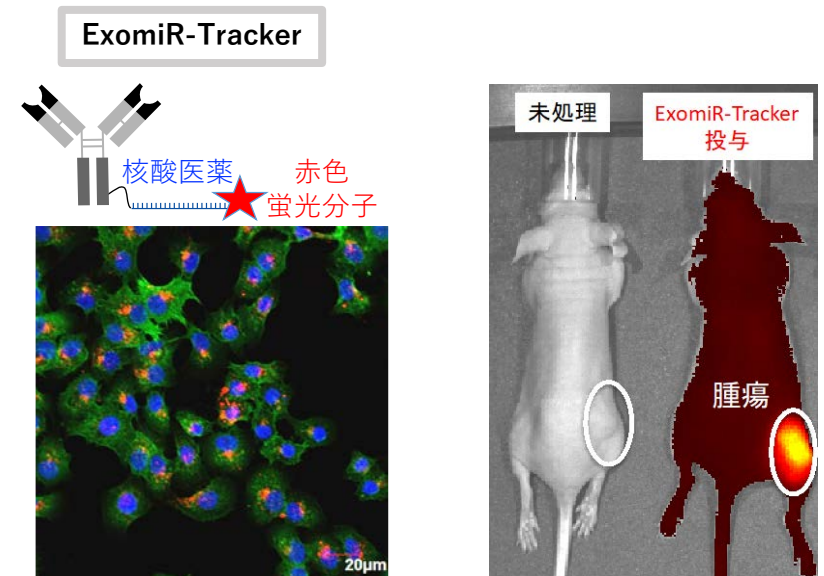


図2 ExomiR-Tracker (赤) の口腔上皮がん細胞 (左) および担がんマウス (右) における局在

今後の展望

- 本成果は、核酸医薬の実用化に際し、これまで最も大きな障壁であった細胞内送達 (DDS) の問題を克服するだけでなく、様々な機能性核酸を標的細胞へ送達する手法として応用することが可能である。
- 核酸医薬に限らず、ペプチドや中分子医薬品などの DDS としても展開されると期待される。



図3 ExomiR-Trackerに搭載可能な分子