

研究課題 (テーマ)		がんターゲット特異的標的化 DDS 製剤の開発	
研究者	所属学科等	職	氏名
代表者	工学部生物工学科	講師	牧野祥嗣
分担者	工学部医薬品工学科	教授	榊利之
	工学部医薬品工学科	教授	磯貝泰弘
	(株)廣貫堂		平野美春
研究結果の概要			
<p>近年のがん治療においては、標的医薬品が多く導入され、その効果が注目されている。例えば、2018年度ノーベル賞の受賞対象となった抗体医薬オプジーボは、免疫チェックポイント関連分子を標的としたタンパク質性医薬品であり、様々ながん種において高い治療効果を挙げている。しかし、多くの治療においては抗がん剤の全身投与も必要であり、患者はいまだに副作用から逃れることができない。そこで本研究では、抗がん剤の副作用を抑え、その効果を最大化する、がん組織標的化 DDS (ドラッグデリバリーシステム) 製剤の開発を目指した。</p> <p>抗がん剤を内包したナノ粒子と、その周囲にがん細胞標的タンパク質分子が提示された構造をもつ標的化 DDS 製剤の開発を目指した。がんターゲットには乳がんの HER2 を設定した。担体としてリポソームを用い、これに抗がん剤を封入し、抗 HER2 低分子化抗体 (一本鎖抗体 (scFv)) で修飾することで DDS 製剤を構築し、評価した。従来型の完全型抗体修飾リポソーム (イムノリポソーム) と比較して、低分子化抗体を利用することで、安定性の向上と低コスト生産が期待できる。</p> <p>具体的には、まず、抗 HER2 抗体の scFv のアミノ酸配列をコードする人工遺伝子を合成した。この遺伝子を可溶性タグ遺伝子と融合させ、組換えタンパク質を高発現大腸菌で発現生産させたところ、可溶性画分での組換えタンパク質の発現が確認された。次に、本 scFv の結合活性を ELISA 法により評価したところ、HER2 細胞外ドメインに対し有意かつ特異的な結合が確認された。続いて、本 scFv で修飾したイムノリポソームを調製し、ELISA 法と類似の手順により抗原結合活性を測定した。その結果、scFv を結合したイムノリポソームの HER2 特異的な結合が確認された。</p> <p>そこで、構築したイムノリポソームの生物活性を評価した。抗がん剤であるドキソルビシンを封入したイムノリポソームを作製し、HER2(+)細胞、および、HER2(-)細胞それぞれに暴露し、細胞増殖抑制 (または細胞障害) 活性を評価した。その結果、HER2(-)細胞では細胞増殖の特異性が観測できなかったが、HER2(+)細胞では、ドキソルビシン内包イムノリポソーム特異的な細胞増殖抑制の増加が見られた。このことから、構築したイムノリポソームは、有意な抗がん細胞活性、および HER2(+)細胞特異性を保持していることが示唆された。</p>			
今後の展開			
<p>有効なイムノリポソームの基本的な作製手順を確立することができたので、実用化を目指して継続的に検討を続けていく。具体的にはより高い抗がん活性、がん細胞 (組織) 特異性を得るために、用量依存性、抗がん剤の種別、抗原特異性、製剤の安定性等について検討していく。また、動物実験等により、実際のがん組織に対する抗がん活性評価についても展開する。さらに、他のターゲティング分子や、脂質ナノ粒子を用いた剤形、ターゲットとするがん抗原の検討も行う。</p>			