

| | | | |
|---|--------|--------------------------|-------|
| 研究課題 (テーマ) | | 抗がん活性を持つ脂質ナノ粒子核酸医薬シーズの開発 | |
| 研究者 | 所属学科等 | 職 | 氏名 |
| 代表者 | 生物工学科 | 講師 | 牧野 祥嗣 |
| | 生物工学科 | 教授 | 占部 大介 |
| | 医薬品工学科 | 教授 | 磯貝 泰弘 |
| | 医薬品工学科 | 講師 | 安田 佳織 |
| 研究結果の概要 | | | |
| <p>脂質ナノ粒子を構築するための、有機分子、生物活性を持つ核酸分子 (RNA)、がん組織標的化のためのタンパク質性標的化分子を開発し、それらを統合した脂質ナノ粒子の抗がん活性を確認して、医薬シーズを確立することを目指した。加えて、開発目標の脂質ナノ粒子核酸医薬は、医薬と称しながら生物工学、医薬品工学のすべての分野にわたる複合技術に基づくことから、本研究を通して、両学科において高度な技能を持つ技術者の育成を目指した。</p> <p>乳がんの約 20% で認められる HER2 陽性がん細胞に対し、特異的に細胞障害が可能な siRNA 封入標的化脂質ナノ粒子の構築を研究目標に定めた。具体的には、Zhu らの報告 (PNAS, 112, 7779- (2015)) 等を参考に、アルキル鎖修飾 dendrimer を合成し、これにアポトーシス誘導型 siRNA を加えナノ粒子のコアを生成する。これに脂質および標的化分子 (HER2 特異的一本鎖抗体、または人工抗体) を修飾すれば、目的のナノ粒子となる。</p> <p>まず、先行研究を参考にアルキル鎖修飾 dendrimer の合成を行い、精製後、各種分析により確認したところ、報告の条件では dendrimer へのアルキル鎖の修飾があまり起こらないことがわかった。そこで、反応条件を変える等の検討を詳細に行ったところ、ナノ粒子コアとなり得る化合物生成の反応条件を見出すことができた。確立した条件でアルキル鎖修飾 dendrimer を合成して精製し、現在、各種分析手法により性状解析を行っている。これが終了次第、siRNA を含むナノ粒子の構築検討に入る。また他に、HER2 特異的一本鎖抗体は調製済みであり、また細胞アッセイのための系についてもすでに確立済みである。</p> <p>一方で、他のナノ粒子コア調製用化合物についても調査、検討を進めており、一部では核酸を含むナノ粒子の生成を確認している。具体的には、例えば Shen らの報告 (<i>ACS Cent. Sci.</i>, 4, 1326- (2018)) を参考に、緑茶カテキン (EGCG) と siRNA を模した DNA 断片を混合したところ、ナノ粒子の生成を確認した。これ以外にも siRNA 含有ナノ粒子の形態は様々あり得るので、広範囲に検討中である。</p> | | | |
| 今後の展開 | | | |
| <p>確立した条件で合成し精製したアルキル鎖修飾 dendrimer に siRNA 等を添加して、ナノ粒子の合成とその性状 (粒子径およびその分布、など) を評価する。目的の性状を持つ粒子の生成が確認できれば、クリック反応を利用して、粒子表面に抗 HER2 一本鎖抗体を修飾する。その後、すでに準備済みの HER2 陰性または陽性細胞株を利用したアッセイ系により、構築した粒子のアポトーシス誘導活性を評価する。これらの試験が有意であれば、さらに動物実験等で、有効性、安全性等々を評価する。また、アルキル鎖修飾 dendrimer 等のコア調製用化合物について、引き続き反応条件検討、特性改良、候補化合物の選定等を進める。</p> | | | |