

癌細胞への送達キャリアの解析： 糖鎖による細胞内デリバリー制御

SATテクノロジー・ショーケース2019

■ はじめに

癌など各種疾患部位に薬剤を集積させるDDS(薬物送達システム)ナノ材料の開発は、治療効果の向上と副作用の軽減が期待でき、細胞レベルでの効果についても注目されている。薬物キャリアの利用は、標的局所における薬剤の細胞内動態(取込過程、細胞内局在、細胞内での薬剤の放出)に変化をもたらし、薬剤の薬理作用に影響を与えると報告されている。近年、塩基性ペプチドから構成される膜透過性ペプチド(Cell penetrating peptide: CPP)を利用した細胞内導入法が開発されてきており、細胞膜透過性の低い分子であっても、本来の生物活性を失うことなく細胞内へ送達できることが示されている。本研究では、ラクトフェリン(Lf)誘導体の細胞内移行性を利用した糖鎖修飾型送達キャリアの開発を目指した。

■ 研究内容

1. Lf誘導体と硫酸化糖鎖との相互作用解析

Lfと結合することが予測される硫酸化糖鎖は、硫酸化構造の違いからいくつかのサブタイプに分類される。本研究では、はじめに、Lf誘導体と3種の硫酸化糖鎖との親和性解析を行った。具体的には、円偏光二色性(CD)スペクトル測定を用いて、硫酸化糖鎖とLf誘導体を混合して、37°Cで1時間反応させた後、Lf誘導体の二次構造および熱安定性の変化を評価した。その結果、Lf誘導体の二次構造は、硫酸化糖鎖1の存在下において変化しなかったが、硫酸化糖鎖2、-3では著しく変化した(図1)。また、Lf誘導体の熱安定性は、硫酸化糖鎖2、-3の存在下において向上した。これまでに、Solid-phase binding assayを用いて、硫酸化糖鎖とLf誘導体との直接結合を確認した。

2. 硫酸化糖鎖修飾によるLf誘導体の細胞内取込および生物活性評価

Lf誘導体の癌細胞内への取り込みと生物活性が、硫酸化糖鎖2、-3との相互作用により制御されるかを評価した。その結果、硫酸化糖鎖2は、Lf誘導体の細胞内取込および細胞増殖抑制効果を著しく抑制した。一方、硫酸化糖鎖3は、Lf誘導体の細胞内取込に影響を及ぼさなかったが、Lf誘導体の細胞増殖抑制効果は増強した(図2A、B)。このことから、硫酸化構造の異なる糖鎖との相互作用は、Lf誘導体の細胞内取込および生物活性の強度に影響を及ぼすことが示された。

■ 研究成果

Lf誘導体に特定の硫酸化糖鎖を修飾することで、熱安定性の向上や生物活性の増強などの付加価値を付与した薬物キャリアをデザインできる可能性が示された。

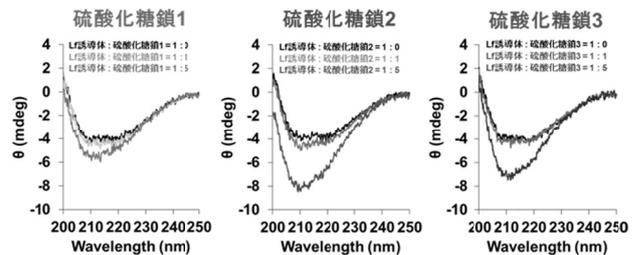


図1 Lf誘導体と硫酸化糖鎖との分子間相互作用解析

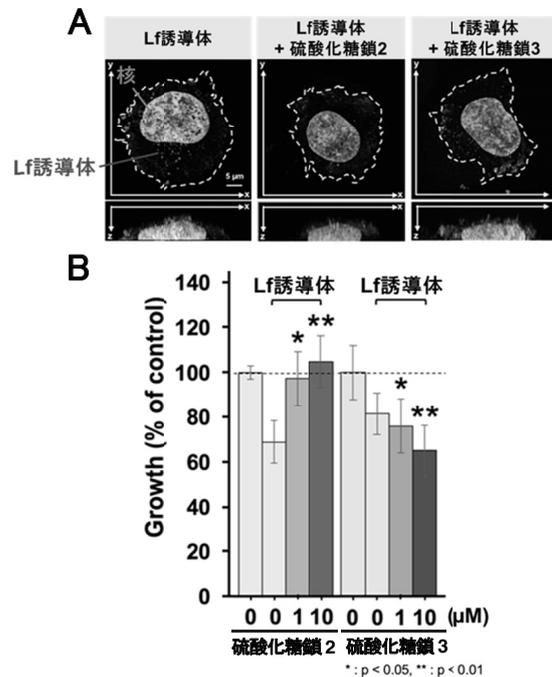


図2 硫酸化糖鎖修飾Lf誘導体を利用した細胞内取込(A)と生物活性評価(B)

代表発表者 松崎 巧実(まつざき たくみ)
 所属 東京工科大学大学院 バイオ・情報メディア研究科
 バイオニクス専攻 修士2年 生物創薬研究室
 問合せ先 〒192-0982 東京都八王子市片倉町 1404-1
 片柳研究棟 KW413
 TEL:042-637-2197

■キーワード: (1)糖鎖修飾
 (2)癌
 (3)薬物送達
 ■共同研究者: 中村 真男
 東京工科大学大学院
 バイオ情報・メディア研究科
 佐藤 淳
 東京工科大学大学院
 バイオ・情報メディア研究科