

脂質合成技術を基盤としたエクソソームによる ドラッグデリバリーシステムの開発を目指して

SATテクノロジー・ショーケース2025

■ はじめに

脂質は、細胞の内外を隔てる細胞膜の主要成分であり、膜の構造や流動性に影響を与えて生命活動を制御する重要な分子である。また近年、脂質膜で形成されるナノ粒子の医療モダリティとしての有用性が注目されている。例えば、すべての細胞から細胞外に分泌される膜小胞のエクソソームやCOVID-19に対するmRNAワクチンに利用されたLipid nanoparticleを用いた薬剤を標的部へ届けるドラッグデリバリーシステム (drug delivery system, DDS) が挙げられる。しかしながら、これら脂質膜を活用した製剤の開発では生体内での安全性や副作用のリスクなど、治療薬として利用するためには多くの課題を乗り越えなければならない。本研究では、有機合成技術を基盤に新たなDDSを開発すべく、1) 標識可能な脂質分子の開発、2) エクソソーム操作技術の開発、の2つの研究課題に取り組んだ。

■ 活動内容

1. 標識可能な脂質分子の開発

(1) 脂質分子の化学合成

DDSを開発するために、薬剤を内包する脂質のナノ粒子の挙動を解析できる標識化脂質の開発が求められる。しかしながら、脂質は両親媒性であり、天然からの抽出や化学的手法による調製が非常に困難である。本研究課題では、脂質の簡便な化学合成法を確立するとともに、クリック反応により蛍光分子などの標識分子の導入が可能アジド基を有する脂質 (N_3 -CDP-DAG) の合成を達成した (Ueshima R. et al., ChemBioChem, 2024, 図1)。

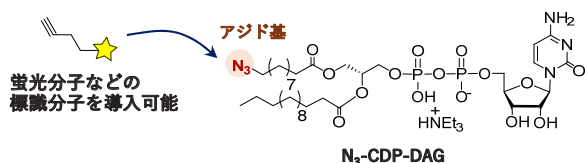
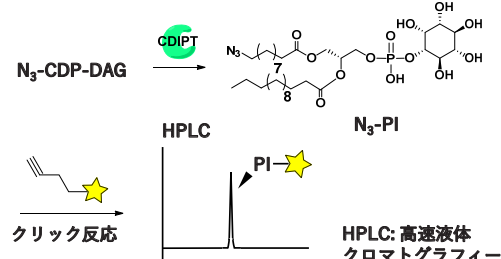


図1. 合成した標識可能な脂質分子

(2) N_3 -CDP-DAGの有用性の検証

開発した脂質分子 (N_3 -CDP-DAG) を用いて生体内で起こる現象を解析するためには、 N_3 -CDP-DAGが生体内環境で本来の生化学反応を妨げてはならない。そこで、細胞膜を構成する脂質の一つであるホスファチジルイノシトール (PI) を生合成する酵素 (CDIPT) を用いて、生体反

応を模倣し、 N_3 -CDP-DAGがPIへ変換されるか検証した。その結果、 N_3 -CDP-DAGはCDIPTの基質となり、生成したアジド基を有するPI (N_3 -PI) をクリック反応により蛍光標識可能であることを示し、 N_3 -CDP-DAGの実用性を明らかにできた (Ueshima R. et al., ChemBioChem, 2024, 図2)。

図2. N_3 -CDP-DAGの N_3 -PIへの変換反応

2. エクソソーム操作技術の開発

エクソソームは、細胞から細胞外へ分泌される約100 nmの膜小胞であり、次世代の医療モダリティとして期待されているものの、分離技術や改変技術が確立されていない。代表発表者は、これまでに合成した脂質分子やこれまでに培ってきた脂質の合成技術を活かして、エクソソームを蛍光分子などで標識化する新たなエクソソーム操作技術の開発に挑戦した (図3)。本標識手法を応用して、組織特異的な薬剤送達システムの開発へ展開し、副作用の少ないがんなどに対する治療薬を創製したい。

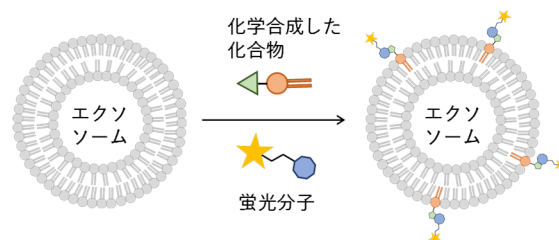


図3. エクソソームの蛍光標識化

■ 関連情報等(特許関係、施設)

本研究の一部は産業技術総合研究所の若チャレの一環として実施している。また、本研究の一部は立命館大学NEXTフェローシップ・プログラム研究費および日本科学協会の笹川科学研究助成の支援を受けた。

代表発表者 上嶋 里菜(うえしま りな)
所 属 産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門
多細胞システム制御研究グループ
問合せ先 〒305-8566 茨城県つくば市東 1-1-1
TEL: 050-3522-6830
Mail: ueshima.rina@aist.go.jp

■キーワード: (1) 脂質
(2) ドラッグデリバリーシステム
(3) エクソソーム
■共同研究者: 菊間 隆志 (立命館大学)
佐野 加苗 (産業技術総合研究所)
戸田 奈穂子 (立命館大学)
Peter Greimel (理研)
武田 陽一 (立命館大学)
館野 浩章 (産業技術総合研究所)