

糸状菌由来の免疫回避機能性素材を用いた新規医療用ナノ粒子の開発

国立大学法人東北大学 未来科学技術共同センター(NICHe)・阿部 敬悦 教授、原子分子材料科学高等研究機構・阿尻雅文 教授、医学系研究科・川上和義 教授、加齢医学研究所・福本学 教授らの共同研究により、以下の新規医療用ナノ粒子の開発に成功しましたので発表いたします。

1 研究成果の要約

簡単に言うと、「体内に投与したナノ粒子を、白血球等につかまらず、効率よく目標の臓器・器官に届ける事が出来るようになった」という内容です。ナノ粒子の表面を免疫系に見付からない(ステルス)物質でコーティングする事で、白血球等に感知されないようにしました。

ナノ粒子は MRI や DDS など医療分野への応用が図られていますが、血中に投与したナノ粒子が細網内皮系においてマクロファージにより捕捉され、標的組織へ送達できないことが課題です。この課題に対して以下の開発を行い、新規医療用ナノ粒子を開発いたしました。

- (1) 我々は、発酵・醸造に使用される黄麹菌 *Aspergillus oryzae* の産生する界面活性蛋白質 hydrophobin(RolA) に関して、高分子ポリマーの分解促進因子としての研究を行ってきました(参考資料1)。一方、ある種の糸状菌の hydrophobin が人の免疫応答回避(ステルス)能を有することが示されました(参考資料2)。
- (2) 以上の背景から、酸化鉄ナノ粒子(参考資料3)を、安全な黄麹菌 hydrophobin RolA で被覆してステルス能と水溶性を賦与した新規ステルスナノ粒子の開発を行いました。
- (3) RolA 被覆粒子による動物細胞を用いた免疫応答評価試験の結果、樹状細胞はサイトカイン(注. 免疫反応の結果出てくる細胞間情報伝達性タンパク質)を産生しないこと、マクロファージによる貪食が回避されたことから、ステルス能が確認されました(参考資料4)。
- (4) 同被覆粒子の各 pH でのゼータ電位を測定した結果、中性付近では大きな負電荷を帯びており、血中でも高い分散性(注. 血中で凝集すると免疫系に見付きやすい)を有することが予想され、in vivo における医療用ナノ粒子としての可能性が示されました。

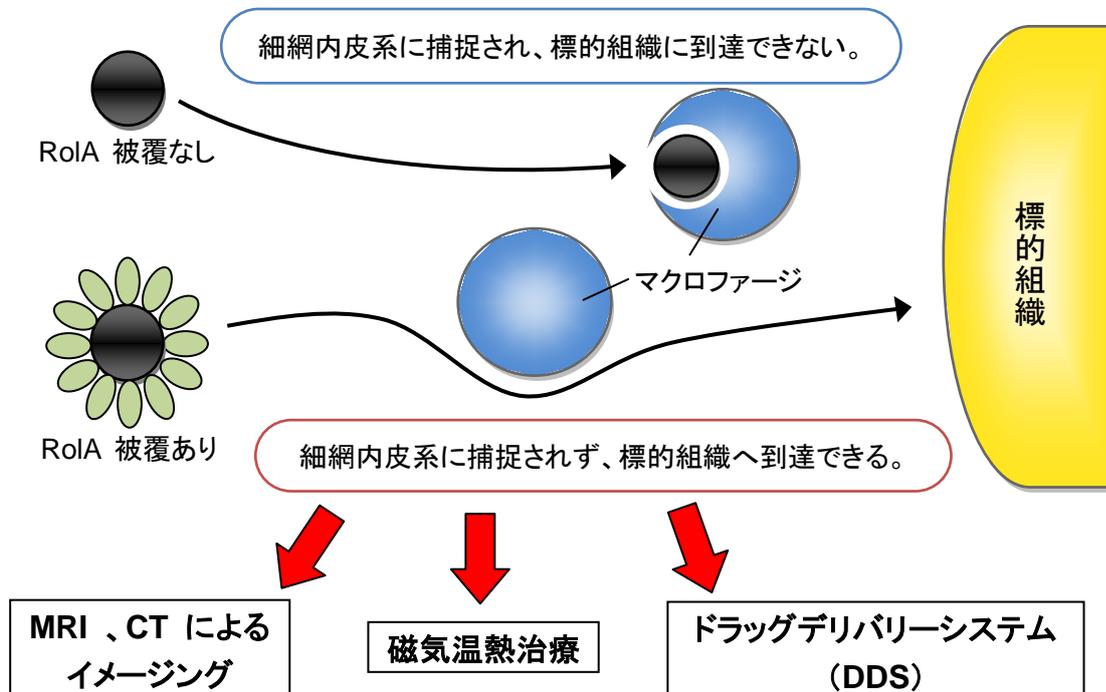
2 研究の背景

わが国の死因第1位のがんは、近年の診断・治療技術の進歩により早期に発見される症例が増加し治療成績も向上しつつあります。しかし、それらの薬剤への不応性に起因する再発がんの増加や、早期発見が困難な深部がんの診断・治療は未だ大きな課題です。また、わが国の死因2位、3位の心疾患(心筋梗塞)、脳血管疾患(脳梗塞)の原因となる不安定動脈硬化病変を早期に発見することにより予防及び治療が期待できますが、その診断法の開発もまだ緒についたばかりです。

一方、わが国の少子高齢化にともない、愛玩動物を家族の一員と考える傾向が強くなっており、愛玩動物医療のニーズが高まるとともにその高度化が加速している。愛玩動物も急速な高齢化によりその疾病構造は人間と類似してきており、がんや動脈硬化を基盤とする生活習慣病の治療・予防が今後ますます重要となることが予想されます。

このような国民健康や愛玩動物医療の重要課題に対処するための有効な診断、治療法や治療薬の開発が世界中で行われており、それを支える小動物実験に使用できるイメージング技術

が急速に勃興しつつあります。MRI や CT によるイメージングでは固体ナノ粒子がイメージング試薬として利用できますが、静脈内に投与したナノ粒子のほとんどが肝臓や脾臓などの細網内皮系(網内系)に捕捉され(マクロファージの貪食)、標的組織へ送達できないことが大きな課題となっています(図1上)。網内系に捕捉されないナノ粒子を創成できれば、少投与量(マイクロドーズ)で高性能な診断・治療用のプローブを達成できます(図1下)。



hydrophobin とは

- 糸状菌特有のタンパク質で、親水性領域と疎水性領域を持つ両親媒性タンパク質です。親水性領域を細胞壁側、疎水性領域を気中側へ向けた状態で孢子や菌糸の表層に存在しています。これにより、撥水性や耐乾性を与えている。hydrophobin は疎水表面へ吸着する特性を有しており、糸状菌が植物や昆虫へ感染する際の吸着に関わっています。
- 元々、当グループでは、RoIA を生分解性プラスチックなどの高分子表面に吸着し、酵素分解を促進する因子として見出し、研究開発を行っていました。

RoIA を用いるメリット

◎高い安全性

Aspergillus 属には、アスペルギルス症を引き起こす人感染菌である *A. fumigatus* やアフラトキシンを生産する *A. flavus* など危険な種が存在する。RoIA は食品生産にも利用されている麹菌由来のタンパク質であるため、医療用ナノ粒子として生体に投与可能な安全性を有していると考えられます。

◎高い生産性

清酒、味噌、醤油などの生産に関わっているため、麹菌の工業培養法が確立されており、大量生産のため培養プラントがあることから、高い生産性を確保できると考えられます。

3 今回の研究成果のポイント

今回の研究成果の特長は以下の通りです。

- (1) 糸状菌 RolA 被覆粒子による動物細胞を用いた免疫応答試験の結果、樹状細胞はサイトカインを産生せず、マクロファージによる貪食も回避されたことにより、RolA 被覆粒子のステルス能が確認されました。
- (2) 同被覆粒子の各 pH でのゼータ電位を測定した結果、中性付近では大きな負電荷を帯びており、血中でも高い分散性を有すると考えられます。
- (3) 以上、糸状菌が元来有するステルス能を医療用ナノ粒子へと応用し、生体適合性に優れた新規医療用ナノ粒子を開発しました。

4 今後の計画

今回開発した RolA 被覆ナノ粒子を用いた、動物試験を通じて、ステルスナノ粒子のマウス等の動物個体試験を行い、最終的にはヒトへの応用を目指します。

5 参考資料

- (1) Takahashi *et al. Mol. Microbiol.* 57:1780-1798 (2005)
- (2) Aimanianda V *et al. Nature.* 460(7259):11117-21 (2009.Aug.27)
- (3) 阿尻ら 特願 2010-259243 「水溶性ステルスナノ粒子」
- (4) 阿部ら 特願 2011-176686 「免疫応答を回避するための薬剤」

6 その他

今回の研究成果は、3月24日から27日まで仙台の東北大学川内北キャンパスで開催されました日本農芸化学会2013年度大会において、トピックス賞に選出されました。

また、4月12日付の日経産業新聞(10面 先端技術)に紹介されております。

<お問い合わせ先>

東北大学未来科学技術共同研究センター (NICHe)
阿部研究室

Tel : 022-795-3205 Fax : 022-795-3205