

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料  
〔平成31年度（2019年度）研究進捗評価用〕

平成28年度採択分  
平成31年3月20日現在

ナノゲルハイブリッド材料の創製と医療応用

Development of nanogel hybrid materials for medical application

課題番号：16H06313

秋吉 一成 (Akiyoshi, Kazunari)

京都大学・大学院工学研究科・教授



研究の概要

機能性糖鎖を基盤としたナノゲルハイブリッド工学を確立し、バイオ医薬品を効率よく機能させるための新規バイオマテリアルを創製し、医工連携によりがん免疫療法や再生医療における先進医療応用を図る。

研究分野：複合領域

キーワード：ナノバイオ材料

1. 研究開始当初の背景

革新的な次世代ナノ医療において、核酸、タンパク質、さらに生体内ナノキャリアとして最近注目されている細胞外ベシクル（エクソソーム）などのバイオ医薬品の開発とその実用化が期待されている。一方で、一般に安定性が低く製剤化が難しいことや体内での分解や不活化を受けやすく半減期が非常に短いなどの課題もある。そこで、バイオ医薬品を安定に目的の部位、かつ必要な時間に、送達あるいは徐放させることのできるドラッグデリバリーシステム（DDS）や再生医療用バイオマテリアルの進展が重要な課題となっている。

2. 研究の目的

本研究では、バイオ医薬品のための新規ナノゲル設計とナノゲルを構成単位（テクトン）とするナノゲルテクトニクス（ナノゲル基盤構築法）の手法を確立、発展させる。さらに、機能性ナノゲルをハイブリッド化因子として、生体高分子、無機・金属材料さらに細胞外ベシクル（エクソソーム）、細胞などのバイオ材料と融合することにより、ナノからマクロレベルまで構造制御された階層的ナノハイブリッド材料を開発し、DDSや再生医療での利用を図る。このナノゲル基盤技術は、構造と機能が合理的に制御されたハイブリッドゲル材料の新しい製造法を提供し、空間的、時間的応答性制御可能な新規バイオマテリアルの開発が期待される。

3. 研究の方法

機能性糖鎖ナノゲルを基盤として、ナノゲルハイブリッド材料を開発し、がん免疫療法や再生医療への応用展開を行う。具体的には、主に以下の3つの課題に取り組む。

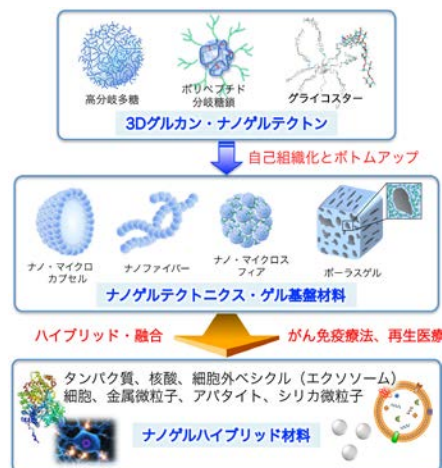


図1 ナノゲルハイブリッド材料の創製と医療応用  
1) 新規機能性ナノゲルの設計と DDS 機能：新規糖鎖マテリアルの設計とナノゲル化による機能評価、2) 新規ナノゲルハイブリッドの構築と DDS、再生医療応用：開発する新規ナノゲル、ナノゲルテクトニック材料とタンパク質、核酸、無機・金属微粒子、さらに細胞外ベシクルとのハイブリッド化と機能評価とバイオ医療応用、3) がん免疫療法のためのナノゲル基盤材料開発：抗原やアジュバントデリバリーに優れた新規ナノゲルの開発を行い、新規がん免疫治療応用を図る。

#### 4. これまでの成果

##### 1) 新規機能性ナノゲルの設計と DDS 機能

これまでのナノゲル設計において、直鎖状の多糖ブランを基盤とした研究を展開してきた。本研究では、分岐多糖や糖鎖ポリペプチドなどの機能性高分子を基盤とする新規機能性ナノゲル（高分岐グルカンナノゲル、酵素応答性分岐糖鎖ペプチドナノゲル、肝細胞親和性分岐ナノゲル）を開発し、タンパク質や siRNA の新規ナノキャリアとして優れた特性と有していることを明らかにした。

末端オリゴ糖を有する両親媒性糖鎖ポリマーが、分子透過性ポリマーベシクルを形成することを見出した。また、酵素を内包したベシクルは、外部から基質を内部の酵素に供給し、酵素反応生成物を外部に放出できること、さらに、血中投与により生体内のがん組織周囲に集まり、その場でプロドラッグを抗がん剤へと変換し、優れた抗腫瘍効果を示す新規 DDS ナノファクトリーとして機能しえることを明らかにした。

##### 2) ナノゲルハイブリッド材料の開発と再生医療応用

分子シャペロン機能を有する磁性ハイブリッドナノゲル細胞内デリバリーシステムにより、筋芽細胞分化転写因子を脂肪由来幹細胞へ導入することで、分化誘導が効率よく進行し、その細胞移植による舌筋組織再生治療の可能性を示した。

ナノゲル架橋ポラスゲルに繊維芽細胞を封入し、ダイレクト・リプログラミングにより比較的大量に骨芽細胞を誘導することに成功し、これまで治療が難しかった中規模から大規模な顎骨骨欠損骨再生治療を可能にする新規な手法を開発した。

エクソソームの人為的機能制御法として、エクソソーム表層を機能性ナノゲルで修飾するハイブリッドエクソソーム構築の新たな手法を開発した。

##### 3) がん免疫療法のためのナノゲル基盤材料開発

免疫チェックポイント阻害薬をはじめとする免疫療法が一部のがんで目覚ましい治療成績を挙げているが、多くのがんは抵抗性であり、その原因究明と解決策が強く求められている。本研究では、がん組織に存在する腫瘍関連マクロファージが不活性状態にあり抗原提示機能を発揮していないことが、がんが免疫チェックポイント阻害薬に抵抗性になる原因の一つである可能性を明らかにした。さらに、CHP ナノゲルを用いて人工がん抗原ペプチドを腫瘍関連マクロファージに選択的に送達し、その抗原提示機能を人為的に誘発したところ、がん内部が炎症性環境になり、免疫療法に抵抗性であったがんを感受性に変換できることを明らかにした。ナノゲルを用いた腫瘍関連マクロファージの機能制御技術を用いることで、免疫療法抵抗性のがんの治療成

績の向上を実現できる可能性を見出した。

##### 5. 今後の計画

新規分岐性糖鎖ナノゲルを用いたタンパク質、siRNA デリバリー、また、糖鎖ポリマーベシクルによるがん治療での有効性を検討する。ナノゲルや磁性ナノゲルとのハイブリッドによるエクソソームの細胞内導入法を確立する。また、そのハイブリッドやナノゲル架橋ポラスゲル/エクソソームハイブリッドによる細胞機能制御や再生医療応用を目指す。さらに、アジュバント搭載ナノゲルの開発とナノゲルを用いた腫瘍関連マクロファージの機能制御技術のがん治療における有用性とその応用を図る。

##### 6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む) 原著論文

1) D. Muraoka, et.al, Antigen Delivery Targeting Tumor-Associated Macrophages Overcomes Tumor Immune Resistance, *J. Clin. Invest.*, 129(3), 1278-1294 (2019)

2) Y. Hashimoto, et.al, Nanogel Tectonics for Tissue Engineering: Protein Delivery Systems with Nanogel Chaperones, *Adv. Healthc. Mater.*, 23(7), e1800729 (2018)

3) R. Miura, et.al, Structural effects and lymphocyte activation properties of self-assembled polysaccharide nanogels for effective antigen delivery, *Sci. Rep.*, 8, 16464 (2018)

4) T. Nishimura, K. Akiyoshi, Biotransporting Biocatalytic Reactors toward Therapeutic Nanofactories, *Adv. Sci.*, 5, 1800801 (2018)

5) Y. Sato, et.al, Nanogel tectonic porous 3D scaffold for direct reprogramming fibroblasts into osteoblasts and bone regeneration, *Sci. Rep.*, 8, 15284 (2018)

6) N. Seo, et.al, Activated CD8+ T Cell Extracellular Vesicles Prevent Tumour Progression by Targeting of Lesional Mesenchymal Cell, *Nat. Commun.*, 9, 435 (2018)

7) T. Nishimura, et.al, Self-assembled Polypeptide Nanogels with Enzymatically Transformable Surface as an siRNA Delivery Platform, *Biomacromolecules*, 18, 3913-3923 (2017)

7) T. Nishimura, Y. Sasaki, K. Akiyoshi, Biotransporting Self-assembled Nano-factories using Polymer Vesicles with Molecular Permeability for Enzyme Prodrug Cancer Therapy, *Adv. Mater.*, 29, 1702406 (2017)

##### 受賞

平成 29 年度日本化学会賞

平成 30 年度文部科学大臣表彰科学技術賞

##### 7. ホームページ等

<http://www.akiyoshi-lab.jp>