

【基盤研究(S)】

総合系(複合領域)



研究課題名 広範囲な生体内部位にウイルス並に感染する汎用型ネオ・バイオナノカプセルの創製

大阪大学・産業科学研究所・教授 黒田 俊一 (くろだ しゅんいち)

研究課題番号: 16H06314 研究者番号: 60263406

研究分野: 薬物送達学

キーワード: ナノメディシン、ウイルス、全自動1細胞解析単離装置

【研究の背景・目的】

現在の薬物送達ナノキャリア(化成品)の中で、①標的化能、②ステルス能、③細胞質内侵入能の3機能を併せ持つものは少ない。我々は、天然ナノキャリアであるB型肝炎ウイルス(HBV)に着目し、外皮Lタンパク質粒子(バイオナノカプセル;BNC)の外周に上記3機能ドメインがコンパクトに存在して協調し、HBVの高度なヒト肝臓特異的感染を実現することを示した。一方、BNCの臨床応用を考えた場合、BNCが生物製剤と化成品のハイブリッドであるためGMP基準で製造するのは、国内外の大手製薬会社でも手間とコストの面で困難であった。そこで、「BNCと同等の上記3機能を有する化成品のナノキャリア(Neo-BNC)の創製」を目標とし、Lタンパク質内の3機能ドメインを同定した(図1)。

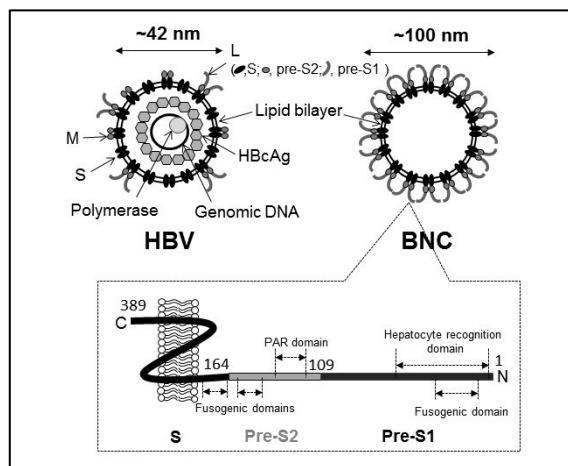


図1 HBVとBNC、同定された機能ドメイン

本研究では、様々な組織を標的化するaffibodyを全自動1細胞解析単離装置(独自開発)で創出し、②と③の機能ドメインの作動機構を解明してペプチドで再構成し、生体分子整列提示技術(独自開発)により既存ナノキャリア表層に提示して、「In vivo投与可能な能動的標的化能を有する高効率な汎用型細胞質内送達Neo-BNC」を創製する。

【研究の方法】

初年度にステルス化及び細胞質内侵入ドメインをペプチド化してリポソーム表面に再構築し、確立済のin vitro及びin vivoアッセイにより機能発現に必

要十分な領域を決定し最適化する。また同時に、全自動1細胞解析単離装置により種々組織(ガン組織含む)に対するaffibodyをハイスループット選抜する。2年度以降は、ステルス化及び細胞質内侵入機能ドメインの作動機構を解明する。また、超高速AFMで観察しながら、ナノ粒子表面での精密整列化提示技術により、各分子を既存ナノキャリア上に提示して、上記3機能をBNC以上に発現させ、in vivo投与可能な極めて高い能動的標的化能、高分子を用いないステルス能、強力な細胞質内送達能を兼ね備えた汎用型Neo-BNC」を創製する。

【期待される成果と意義】

我々は平成24年に「天然ナノキャリアであるウイルスから学ぶ」を提唱して以来、HBVの上記3機能を解析してきた。同時にヒト感染性ウイルス(約10種類)についても解析したが、HBVの様に1分子(Lタンパク質)中に3機能がコンパクトに収納されている例はなかった。現在多数のナノキャリアで個々の機能に関する研究は多いが、本構想と同様な総合的研究は他に無いことから、独創性は極めて高く、未来医療を支えるナノメディシンに与えるインパクトは大きく、特に現行RNA医薬が抱える問題を解決できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Nanoparticles for the Delivery of Genes and Drugs to Human Hepatocytes. Yamada T, *et al.*, *Nature Biotechnol.* **21** (2003) 885-890.
- Development of a Virus-mimicking Nanocarrier for Drug Delivery Systems: The bio-nanocapsule. Somiya M, and Kuroda S. *Adv. Drug Delivery Rev.* **95** (2015) 77-89.

【研究期間と研究経費】

平成28年度-32年度 139,100千円

【ホームページ等】

<http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/smb/>
skuroda@sanken.osaka-u.ac.jp