

令和 6 年 4 月 30 日現在

機関番号：16401
研究種目：奨励研究
研究期間：2023～2023
課題番号：23H05252
研究課題名 植物由来エクソソームを利用した薬物輸送担体の開発

研究代表者

西村 さとみ (Nishimura, Satomi)

高知大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 440,000円

研究成果の概要：本研究は、植物由来ナノ粒子を用いた新規神経膠腫治療薬の開発を目指して検討を行った。先ず、薬用植物及び野菜、果実から50種類のELNsを抽出し、2種類のヒトグリオーマ由来細胞（U251、U87）に対する細胞増殖抑制作用を評価した。その結果、ニラ（*Allium tuberosum*の地上部）及び、蒼朮（*Atractylodes lancea*の根茎）由来のナノ粒子に強力な細胞増殖抑制活性があることを見出した。さらに、ナノ粒子中に含まれる成分の分析も行い、ナノ粒子中に複数のmiRNA及び植物二次代謝産物が含まれることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、ニラ（*Allium tuberosum*の地上部）及び、蒼朮（*Atractylodes lancea*の根茎）由来のナノ粒子が新規神経膠腫治療薬の候補となることが示唆された。植物由来ナノ粒子の神経膠腫に対する作用を評価した報告例は無く、本研究が初めての報告である。そのため、当該領域の創薬研究に大きく貢献できたと考えている。

研究分野：医療薬学

キーワード：植物由来ナノ粒子 神経膠腫 抗がん剤

1. 研究の目的

神経膠腫は外科的手術による根治が難しく、血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) を通過する薬剤も少なく、薬物療法で使用できる薬剤も多くない。そのため、神経膠腫に対する薬物療法の開発は非常に重要である。申請者は、BBB を通過させる方法として、細胞外小胞の一つであるエクソソームが注目している。エクソソームは、それ自体にも抗腫瘍活性を持つものがいくつか報告されている。さらに、植物にもエクソソームに類似したナノ粒子が含有されることが知られており、いくつかの植物由来ナノ粒子は脳への移行性が報告されている。工業的に大量生産も可能であることから薬物輸送担体として有用である可能性がある。本研究では、植物由来ナノ粒子の中から神経膠腫に対して抗腫瘍活性を有するものを選抜し、その中に既存の抗腫瘍薬を封入し、強力な抗腫瘍作用を有し、かつ標的部位である脳内に到達しやすい新規神経膠腫治療薬の創薬を目指して検討を行った。

2. 研究成果

(1) グリオーマ由来株化細胞に対する植物由来ナノ粒子の抗腫瘍活性

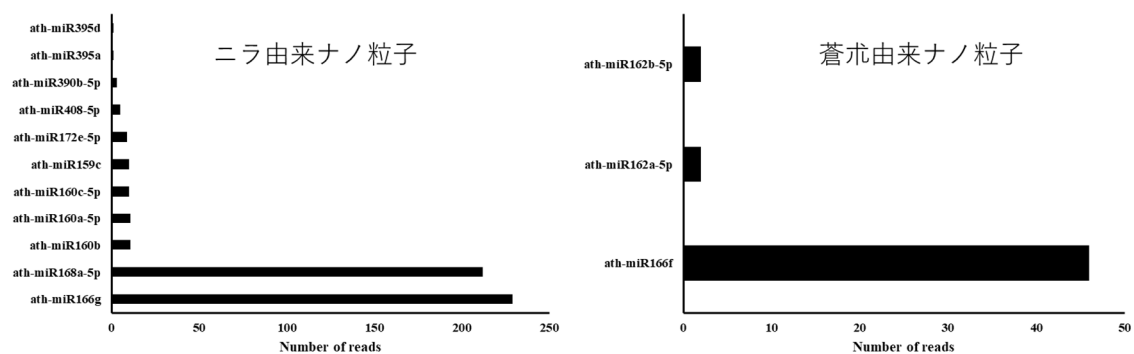
薬用植物、食品 (果実・野菜) から 50 種類のナノ粒子を抽出し、ヒトグリオーマ由来 U251 細胞及び U87 細胞に対する細胞増殖抑制作用を指標としたスクリーニングを行った。その結果、ニラ (*Allium tuberosum* の地上部) 及び、蒼朮 (*Atractylodes lancea* の根茎) 由来のナノ粒子に強力な細胞増殖抑制活性があることを見出した。

(2) 植物由来ナノ粒子に含まれる活性成分の探索

ELNs は miRNA、siRNA 等の核酸や有機化合物など、複数の成分が封入されており、これらの働きにより種々の薬理作用を発揮することが知られている。そこで、ニラ及び蒼朮由来ナノ粒子に封入されている成分の検討を行った。

< ナノ粒子に含まれる miRNA の解析 >

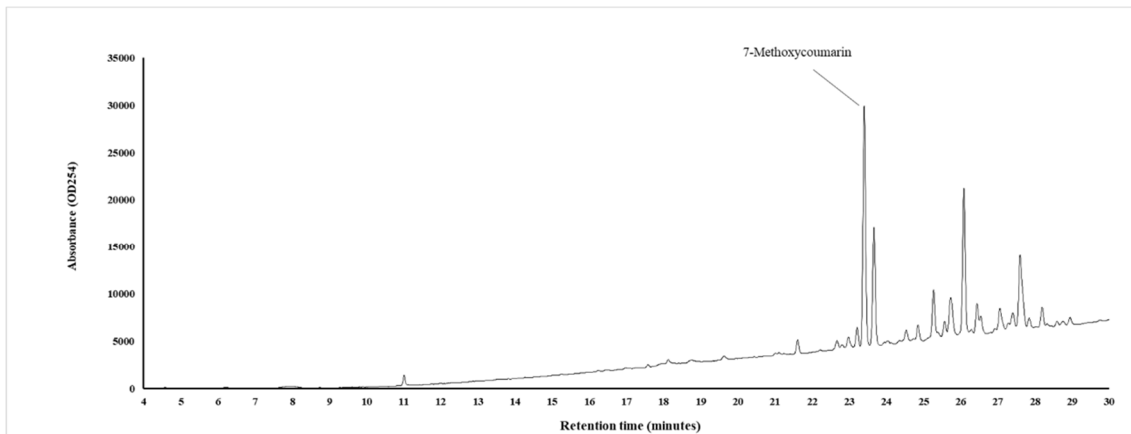
ナノ粒子から RNA を抽出し次世代シーケンサーを用いてナノ粒子中の small RNA の発現解析を行ったところ、複数の miRNA が含有されることを見出した。特に、ニラ由来ナノ粒には ath-miR166g 及び ath-miR168a-5p、蒼朮由来ナノ粒子には ath-miR166f が多く含まれることが分かった。現在、これらの miRNA に関する機能解析を進めている。



図：植物由来ナノ粒子に含有されるmiRNAの解析

< ナノ粒子に含まれる二次代謝産物の解析 >

また、植物由来ナノ粒子には二次代謝産物も含有されており、これが薬理作用に関わることが報告されている。そこで、LC-MS による植物の二次代謝産物のライブラリーを用いたメタボローム解析により、ニラ及び蒼朮由来ナノ粒子に封入されている成分を網羅的に分析した。その結果、これらのナノ粒子から、二次代謝産物と思われる複数のピークが検出された。特に、蒼朮由来ナノ粒子では、抗炎症作用・抗酸化作用を有する化合物として報告されている 7-Methoxycoumarin と相同性の高いピークが検出されている。現在、それ以外ピークについても、UV 及び MS スペクトラムとライブラリー中のデータを照らし合わせてデータの解析を進めている。



図：蒼朮由来ナノ粒子に含有される成分のメタボローム解析 (UV 254 nm)

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Ishida Tomoaki, Kawada Kei, Jobu Kohei, Morisawa Shumpei, Kawazoe Tetsushi, Nishimura Satomi, Akagaki Keita, Yoshioka Saburo, Miyamura Mitsuhiro | 4. 巻 75 |
| 2. 論文標題 Exosome-like nanoparticles derived from <i>Allium tuberosum</i> prevent neuroinflammation in microglia-like cells | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Pharmacy and Pharmacology | 6. 最初と最後の頁 1322 ~ 1331 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jpp/rgad062 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 西村 さとみ, 石田 智滉, 赤垣 恵太, 森沢 惇平, 西田 基紀, 川田 敬, 川添 哲嗣, 宮村 充彦, 常風 興平 |
| 2. 発表標題 植物由来Exosome like nanoparticles (ELNs) の医療への応用 生姜由来ELNsの抗神経炎症作用 |
| 3. 学会等名 第62回 日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 西村 さとみ, 石田 智滉, 赤垣 恵太, 森沢 惇平, 西田 基紀, 川田 敬, 川添 哲嗣, 常風興平, 浜田 幸宏 |
| 2. 発表標題 生姜由来Exosome like nanoparticles (ELNs) の抗神経炎症作用 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第144年会 |
| 4. 発表年 2024年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

| 氏名 | ローマ字氏名 |
|-------|-------------------|
| 浜田 幸宏 | (Hamada Yukihiro) |
| 常風 興平 | (Jobu Kohei) |
| 田村 尚久 | (Tamura Naohisa) |

研究組織（研究協力者）（つづき）

| 氏名 | ローマ字氏名 |
|-------|---------------------|
| 石田 智滉 | (Ishida Tomoaki) |
| 白石 久 | (Shiraishi Hisashi) |
| 森沢 惇平 | (Morisawa Shumpei) |