

## 病態情報薬学

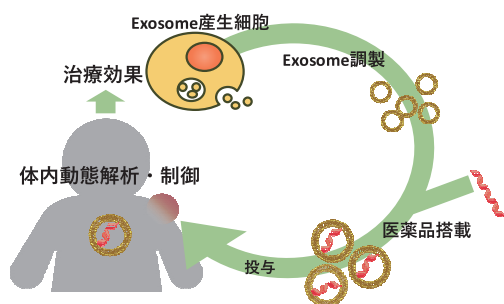
教授：高倉 喜信 准教授：高橋 有己



## 研究概要

疾病治療のために生体に投与される「モノ」としての“くすり”と、投与される側の「ヒト」との関わりを、生物薬剤学・薬物動態学・ドラッグデリバリーシステムなどの学問的バックグラウンドに基づき探究し、“薬物投与”の最適化を目標に研究活動を行っています。以下に現在行っている研究課題について概説します。

**1) Exosome を利用したドラッグデリバリーシステムの開発：**Exosome (エクソソーム) は、細胞から分泌される粒子径 100 nm 前後の、脂質二重膜から形成される小胞であり、タンパク質や DNA・RNA の内因性のデリバリーキャリアです。我々は、exosome を利用したデリバリーシステムの開発を目的として、そのために必要となる exosome 産生細胞、調製方法、薬物搭載方法、体内動態制御法などの種々の課題に体系的に取り組んできました。これまでに、exosome の高感度標識法を開発し、体内での exosome の体内動態情報について明らかとしました。また、exosome の産生細胞や調製方法の違いが回収される exosome のデリバリーキャリアとしての特性に及ぼす影響について明らかにするとともに、exosome への核酸医薬の搭載法を開発しました。さらに、exosome を利用した抗原デリバリー方法についても検討を行い、exosome を利用した強力な抗腫瘍免疫の誘導法の開発にも成功しました。現在は exosome を利用したデリバリー法の開発に加えて、exosome 以外の細胞由来小胞・微粒子の利用についても検討を行っています。



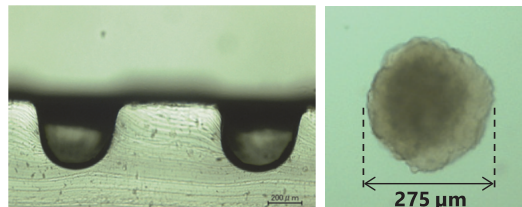
Exosome を利用したドラッグデリバリーシステムの開発

**2) 遺伝子導入技術を基盤としたサイトカイン・免疫療法の確立：**近年、免疫チェックポイント療法やキメラ T 細胞受容体療法など、体内に存在する免疫システムを利用した免疫療法が注目を集めています。免疫システムにおいては中心的な役割を果たす分子の一つとして、抗原提示分子のような膜タンパク質やサイトカインのような可溶性タンパク質が挙げられます。免疫療法の開発には免疫に関与したタンパク質の活性や動態の制御が必要

ですが、目的のタンパク質の遺伝子導入はその制御に有用です。我々は、サイトカインの一種であるインターフェロン遺伝子を利用した検討において、長期発現が可能なプラスミドの開発に成功し、これが癌やアトピー性皮膚炎治療に有効であることを実証しました。また、構造改変型タンパク質を設計し、遺伝子導入・発現後のタンパク質体内動態制御による治療効果増強・副作用軽減にも成功しました。

**3) 核酸ナノ構造体を利用したタンパク質・核酸医薬品デリバリーシステムの開発：**CpG モチーフを含む DNA は、TLR9 を介してサイトカイン産生を誘導することから、癌や自己免疫疾患、アレルギー疾患などに対する治療薬としての応用が期待されます。我々は、相補鎖と 2 重鎖を形成する核酸の機能を巧みに利用することで、天然には存在しないユニークな構造を有する多足型構造核酸 (polypodna) を構築することに成功しました。これは、中心から複数の足 (pod) が突き出る形の分岐型 DNA であり、このような構造体とすることで CpG モチーフの免疫活性を飛躍的に増強できることを明らかにしています。さらにこの polypodna を連結することで、DNA デンドリマーや DNA ハイドロゲルの調製、さらには金ナノ粒子を封入した DNA ハイドロゲルを利用したがん光線温熱免疫療法の開発にも成功しました。また、長鎖 DNA を利用した DNA 構造体の調製にも成功しています。現在はこれら核酸構造体を利用した薬物・免疫治療システムの開発に取り組んでいます。

**4) 高機能細胞治療システムの開発：**人工多能性幹細胞を始めとする様々な細胞を分化・培養する技術が進歩したことを受け、細胞を投与することによる疾患治療が近年期待されています。我々は、次世代治療に利用可能な高機能細胞治療システムの開発に向けて検討を進め、マイクロウェルを利用した細胞スフェロイド作製技術を確立しました。細胞のスフェロイド化による移植細胞機能の向上を実現し、インスリン産生細胞スフェロイドを利用した糖尿病治療の可能性や、マクロファージ細胞スフェロイドを利用したがん免疫療法の可能性について実証しました。



PDMS 製マイクロウェル断面図の顕微鏡像 (左) およびインスリン産生細胞スフェロイドの顕微鏡像 (右)

## 主要論文

- Morishita et al. Exosome-based tumor antigens-adjuvant co-delivery utilizing genetically engineered tumor cell-derived exosomes with immunostimulatory CpG DNA. *Biomaterials* **111**, 55-65, 2016.
- Yata et al. DNA nanotechnology-based composite-type gold nanoparticle-immunostimulatory DNA hydrogel for tumor photothermal immunotherapy. *Biomaterials* **146**, 136-145, 2017.
- Tanaka et al. Control of polarization and tumoricidal activity of macrophages by multicellular spheroid formation. *J Control Release* **270**, 177-183, 2017.