

B20220228_01_MIT

[MIT](#)、人のタンパク質を利用して薬剤を細胞に送達

そのプログラマブルシステムは、人の体に見つかる成分でできているので、遺伝子編集や他の分子治療学の安全で、標的を絞ったデリバリへの一歩である。

MIT と他の研究機関(McGovern Institute for Brain Research at MIT, Howard Hughes Medical Institute, Broad Institute of MIT and Harvard)の研究者は、細胞に分子治療をデリバリする新しい方法を開発した。同システムは、SEND と呼ばれ、様々な RNA カーゴをエンカプセル、デリバリするようにプログラムできる。SEND は、ウイルスのような粒子を形成し、RNA と結びつく体内の自然のタンパク質を利用する。それは、他のデリバリアプローチよりも誘発する免疫反応が少ない可能性がある。

その新しいデリバリプラットフォームは、細胞モデルでは効率的に機能する。さらなる開発により、遺伝子編集や遺伝子置換を含む幅広い分子医学に向けた新しいクラスのデリバリ法を開くことができる。これらの治療向けの既存デリバリ手段は非効率であり、細胞のゲノムにランダムに統合される、また、不要な免疫反応を刺激するものもある。SEND は、これらの制約の克服を約束する。これは分子医学導入に新たな機会を開くことができる。

論文のシニアオーサ、Feng Zhang は、「バイオケミカル界は、強力な分子治療学を開発しているが、正確かつ効率的な方法でそれらを細胞へデリバリすることは難しい。SEND は、これらの課題を克服する可能性がある」とコメントしている。同氏は、MIT の脳と認知科学、生物工学部の教授。

Science で研究チームは、SEND (Selective Endogenous eNcapsidation for cellular Delivery)が、人の細胞で作られた分子をどのように利用しているかを説明している。SEND の中心には、PEG10 というタンパク質がある。これは通常、それ固有の mRNA に結びつき、その周りに球状保護カプセルを形成する。研究では、チームは、選択的に他の RNA をパッケージ、デリバリするために PEG10 を設計した。研究者は、標的遺伝子を編集するために SEND を使って CRISPR-Cas9 ジーン編集システムをマウスと人の細胞にデリバリした。

Zhang 研究室のポストドク研究者、論文の筆頭著者、Michael Segel と第 2 著者、院生、Blake Lash によると、PEG10 は、RNA 転送能力ではユニークではない。「そこが非常に素晴らしいのだ。この研究は、人の身体には、恐らく、他の RNA 転送システムが存在することを示している。それも治療目的で利用できる。また、これらのタンパク質の自然の役割は何かについて実に魅力的な疑問が生ずる」。

内部からのインスピレーション

PEG10 タンパク質は、人間に自然に存在し、「レトロトランスボソン」から抽出される。これは、数 100 万年前の人の祖先のゲノムに組み込まれていた。時間経過にともない、PEG10 は、身体に吸収されて、生命にとって重要なタンパク質のレパートリーの一部となった。

4 年前、研究チームは、もう 1 つのタンパク質から抽出したレトロトランスボソン、ARC がウイルスのような構造を形成し、細胞間で RNA 転送に関与していることを示した。これらの研究は、レトロトランスボソンタンパク質をデリバリプラットフォームとして設計できることを示しているが、研究者は、これらのタンパク質を利用して哺乳類の細胞で特別な RNA カーゴ(cargo)をパッケージし、デリバリすることに成功していなかった。

レトロトランスボソン抽出タンパク質の中には分子カーゴと結合し、パッケージ化できるものがあることは分かっていたので、Zhang のチームは、可能なデリバリ手段としてこれらのタンパク質に眼を向けた。チームは、保護カプセルを形成するものをヒトゲノムのこれらタンパク質を通して組織的に探した。最初の分析で、チームは、その能力を持っていると思われる 48 の人遺伝子エンコーディングタンパク質を見つけた。これらの中で、19 の候補タンパク質がマウスと人の両方に存在した。チームが調べた細胞株に、PEG10 が、効率的なシャトルとして際立った。その細胞は、テストした他のタンパク質よりも非常に多くの PEG10 粒子を放出した。PEG10 粒子は、大抵、それ固有の mRNA を含んでおり、PEG10 が特殊 RNA 分子をパッケージできることを示唆している。

モジュラーシステムの開発

SEND 技術を開発するためにチームは、PEG10 が認識し、その mRNA をパッケージするために使い、PEG10 の mRNA に分子配列、即ち“signals,”を確認した。次に研究者はこれらのシグナルを使って PEG10 と他の RNA カーゴ

一の両方を設計した。PEG10 が選択的に、それらの RNAs をパッケージできるようにするためである。次に、チームは、その PEG10 カプセルを付加的タンパク質、いわゆる“fusogens,”で飾った。これは、細胞表面に見つかり、細胞の融合を助けるものである。

PEG10 カプセル上に fusogens(フソゲン)を設計することで研究チームは、そのカプセルを特定種類の細胞、組織、あるいは臓器を狙うことができる。この目的の第 1 段階としてチームは、2 つの異なるフソゲンを使った。一つは人の身体に見つかるもので、SEND カーゴのデリバリーを可能にする。

「SEND システムで多様なコンポーネントを混合、対抗させることで、それが、様々な病気の治療開発にモジュラープラットフォームを提供してくれると考えている」と Zhang は話している。

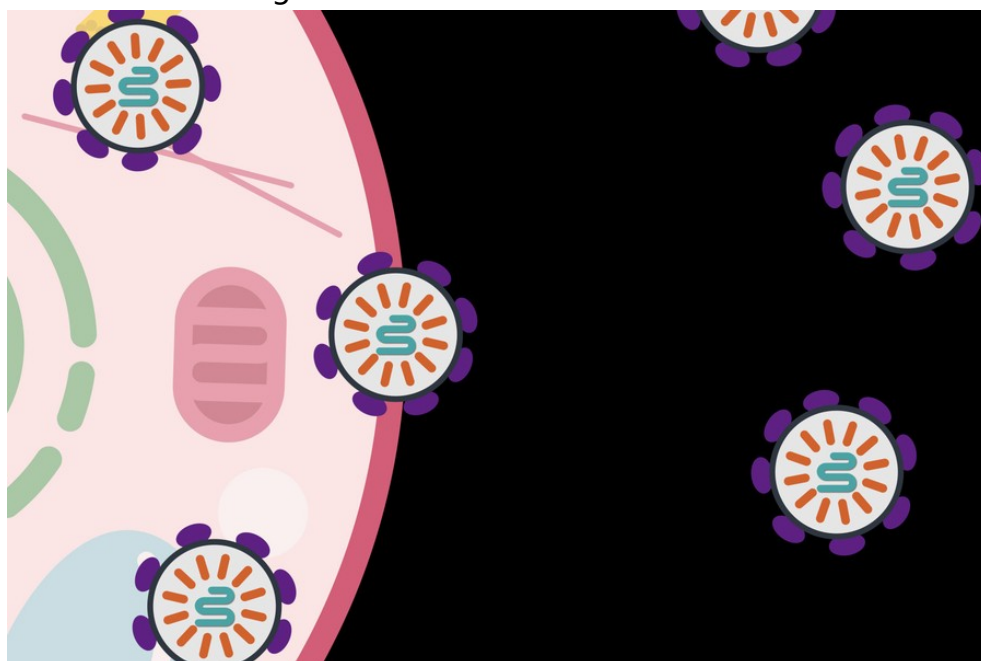


図 1 細胞に分子治療をデリバリーする新しいシステム、SEND は、様々な RNA カーゴをエンカプセルしてデリバリーするようにプログラムできる。他のデリバリーアプローチと比べると、免疫反応を起こす可能性は少ない。

遺伝子治療の進歩

SEND は、身体で自然に作られるタンパク質で構成されている。すなわち、それは免疫反応を引き起こさない。さらなる研究でこれが実証されるなら、最

小の副作用で遺伝子治療を繰り返すことができる機会を **SEND** が開くと研究者は考えている。「**SEND** 技術は、ウイルスデリバリベクター、脂質ナノ粒子を保管し、遺伝子のデリバリ法のツールボックスを拡大し、細胞の遺伝子編集をさらに拡大する」と **Lash** は説明している。

次に、チームは、動物で **SEND** をテストし、様々な組織の細胞へカーゴをデリバリするシステムを設計する。**SEND** プラットフォームに追加できる他のコンポーネントを特定するために人体におけるこれらシステムの自然の多様性を引き続き調べる。

Zhang は、「このアプローチを押し進めることは素晴らしい」と言う。「**PEG10**、それに多分、他のタンパク質を使って人の身体にデリバリ経路を設計し、新しい **RNA** や他の潜在的治療をデリバリできることの実現は、実に強力なコンセプトである」と同氏は話している。