

M20240731_02_Northwestern

[身体独自の送達システムによる貴重なカーゴの輸送](#)

体内の各細胞には独自の送達システムがあり、科学者たちは革新的な生物学的製剤(タンパク質、RNA、および 2 つの組み合わせなどの分子)を体の特定の病気の部分に移動するために利用することに取り組んでいる。

ノースウェスタン大学(Northwestern University)の新しい研究は、トランジットシステムを乗っ取り、ウイルスサイズの小さなコンテナを送り込んで、改良タンパク質を標的細胞に効果的に送達し、細胞の遺伝子発現の変化を引き起こした。この成功は、遺伝子操作されたタンパク質が特定の細胞膜構造に向かって移動するように促すことで、研究チームはタンパク質がコンテナに引っ掛かる可能性を高めることを発見した。

7月に学術誌「Nature Communications」に掲載されたこの論文は、この新しい技術が一般化可能であり、標的生物学的薬物送達の目標への道を開く可能性がある」と主張している。

この研究は、生体内の脆弱な分子を保護し、健康な細胞に影響を与えることなく、患者の正しい病変細胞に確実に到達する方法を決定するという、生物学的医薬品開発の大きなボトルネックへの対処に一步近づいたものである。

この研究は、ノースウェスタン大学合成生物学センターの 2 つの研究室、生物医学エンジニアの neha Kamat と化学・生物工学者の Josh Lenard の研究を組み合わせたものである。Kamat 研究室では、主に合成コンテナの設計に重点を置き、生物物理学的原理を用いて他の細胞を標的とする分子を制御している。Leonard の研究室では、細胞外小胞(EVs)と呼ばれる自然送達コンテナを作るためのツールを開発している。

「われわれは、この自然システムをハイジャックするために、タンパク質を特定の膜構造に局在させる方法について明らかになった生物物理学的洞察のいくつかを適用することに興味を持っていた」と、論文の共同責任著者であり、マコーミック工科大学の准教授、Kamat は話している。「この研究では、これらの小胞の機能を維持しながら、薬物カーゴを非常に効率的に装填する一般的な方法を発見した。これにより、より効果的で手頃な価格の細胞外小胞ベースの生物学的医薬品が可能になるかもしれない」と続けている。

この「カーゴローディング」アプローチの鍵となるのが、脂質ラフトと呼ばれる細胞膜上の部位。これらの領域は膜の他の部分よりも構造化されており、特定のタンパク質と脂質を確実に含んでいる。

「EV 膜には脂質ラフトと同じ脂質が含まれているため、脂質ラフトは EV の起源に関与していると考えられる人もいる」と、Kamat ラボで博士課程の学生として Taylor Gunnels と共同で研究を主導した Justin Peruzzi はコメントしている。Gunnels の研究室での研究は現在も続いており、Ph.D を取得した Peruzzi は、タンパク質ベースの医薬品会社で科学者として働いている。「脂質ラフトと結合するようにタンパク質を操作すれば、タンパク質が小胞にロードされ、他の細胞に送達される可能性があるという仮説を立てた」。

研究チームは、タンパク質データベースと実験室での実験を用いて、脂質ラフト連合がタンパク質カーゴを EV にロードする効率的な方法であり、最大 240 倍ものタンパク質をベシクルにロードできることを突き止めた。

この生物物理学的原理を発見した後、研究者たちはこの方法の実用化を実証した。チームは、転写因子と呼ばれるタンパク質を産生するように細胞を操作し、それを EVs にロードしてから細胞

に送達して、送達時のタンパク質の機能を損なうことなく、レシピエント細胞の遺伝子発現を変化させた。

Kamat と Leonard によると、治療用貨物を EVs にロードする際の主な課題は、生産者細胞と受容細胞が互いに対立することが多いことである。たとえば、EVs を生産する細胞では、治療用カーゴを膜に密着させて、間もなく放出される EV に移動する可能性を高めることができる。しかし、この同じ振る舞いは、膜に付着した送達されたカーゴが機能しなくなる可能性があるため、レシピエントセルでは望ましくないことがよくある。代わりに、そのカーゴを EV 膜から放出し、細胞の核に移動して生物学的機能を果たすとよい。その答えは、可逆的機能を持つカーゴの創造だった。

「可逆的な膜連合を可能にするツールは、EV ベースの医薬品を製造する際に非常に強力になる可能性がある。正確なメカニズムはまだわかっていないが、われわれのアプローチには、この可逆性の証拠が見られる。脂質とタンパク質の相互作用を調節することで、モデル治療用カーゴを積載し、機能的に送達できることを示した。将来的には、このアプローチを使用して、CRISPR 遺伝子編集システムなどの治療上重要な分子をロードしたいと考えている」と Gunnels は話している。

研究チームは、免疫療法や再生医療への疾患応用のために、医用カーゴでこのアプローチを試したいと考えている。

「機能性生物医薬品を EVs に搭載し、その生体分子を病気の細胞にのみ送達することができれば、あらゆる種類の疾患の治療への扉を開くことができる。われわれのシステムで観察された一般化可能性から、この研究の結果は、様々な病態に対する幅広い治療用カーゴの提供に適用できると考えている」と、共著者でマコーミック大学の Leonard 教授は話している。

「Enhancing extracellular vesicle cargo loading and

functional delivery by engineering protein-lipid interactions」と題されたこの論文は、ノースウェスタン大学の McCormick Research Catalyst Program、全米科学財団(助成金 1844219 および 2145050)、NSF 大学院研究フェローシップ(DGE-1842165)の支援を受けました。