

甲南大学先端生命工学研究所 (FIBER) の高橋俊太郎准教授、杉本直己所長・教授らの研究グループは、米国カーネギーメロン大学 (Carnegie Mellon University) 核酸科学技術センター (CNASt) などとの国際共同研究により、核酸-高分子ハイブリッドの修飾により分子夾雑環境におけるエクソソームの性能を大幅に向上させることに成功しました。この研究成果は、米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)誌」で発表されました。

細胞は小胞と呼ばれる膜で覆われた小さな袋状の構造体を形成します。この小胞では細胞外に放出される小胞はエクソソームと呼ばれ、その内部には DNA や RNA といった核酸が含まれます。放出された後は体内を循環し、別の細胞に取り込まれます。その際にエクソソーム内部にあった核酸が、エクソソームを取り込んだ細胞内で機能することから、エクソソームは細胞間の情報伝達や物質伝搬に用いられていると考えられています。そのため、狙った細胞へ薬剤を届けるキャリアとしてエクソソームを応用する研究開発に注目が集まっています。そのようなキャリアとしてエクソソームを活用するには、細胞に取り込まれる目印となるものをエクソソーム外表面に化学的に修飾する必要があります。し

かしながら、そのように人工的に化学修飾したエクソソームは分子夾雑環境における体内ではエクソソームがすぐに分解されたり、エクソソーム同士が凝集したりするなど、エクソソームの取り扱いが困難でした。そのため、生体内で安定に存在するようなエクソソームの修飾技術が望まれていました。

FIBER は核酸科学の国際共同研究拠点として海外の様々な研究機関との共同研究を行っております。今回、FIBER の高橋准教授、杉本所長・教授とカーネギーメロン大学の核酸科学技術センター（The Center for Nucleic Acids Science and Technology (CNAST)）は、従来核酸を内包するエクソソームの、外表面を別の核酸で修飾するという、エクソソームの新規化学修飾法を開発しました。ここでは、コレステロール修飾 DNA でエクソソーム表面に DNA を結合させ、そこにポリマー重合の開始剤を有する相補的な DNA を結合させました。続いて、光原子移動ラジカル重合（atom transfer radical polymerization: ATRP）法を用いることで、ポリエチレングリコールなどの生体適合性ポリマーをエクソソーム表面から重合させることで核酸-ポリマーハイブリッド修飾エクソソームを調製しました（図 1）。それにより、生体内での分解や凝集を効果的に抑えられた化学修飾エクソソームを得ることができました。得られた核酸-ポリマーハ

イブリッド修飾エクソソームは細胞へ効率よく取り込まれ、さらに薬剤キャリアとしての機能を十分に有していました (図 2)。さらに、今回の核酸-ポリマーハイブリッド修飾エクソソームは、マウス体内で非修飾エクソソームより 4 倍以上の長い間血中を循環するなど、生体内での高い安定性を示しました (図 3)。本研究成果により分子夾雑環境における生体内での化学修飾エクソソームの大幅な性能の向上を実現しました。将来的には、高度な薬物および治療送達システムに活用できるエクソソーム技術の開発が期待できます。

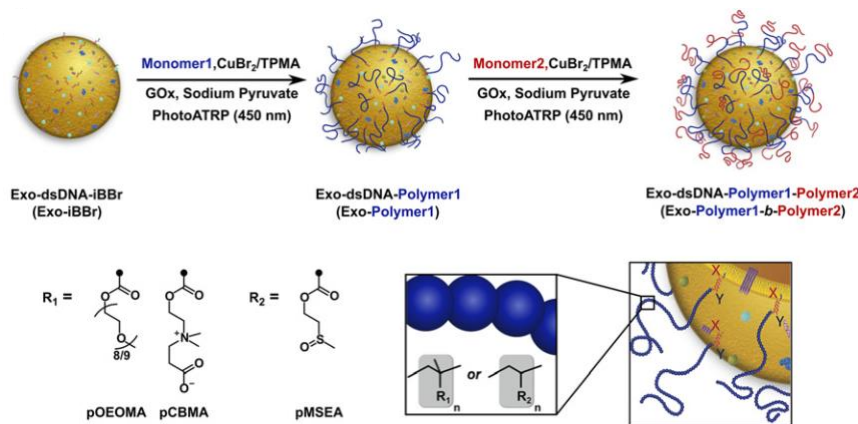


図 1 ATRP 法によるエクソソームの核酸-ポリマーハイブリッド修飾のスキーム

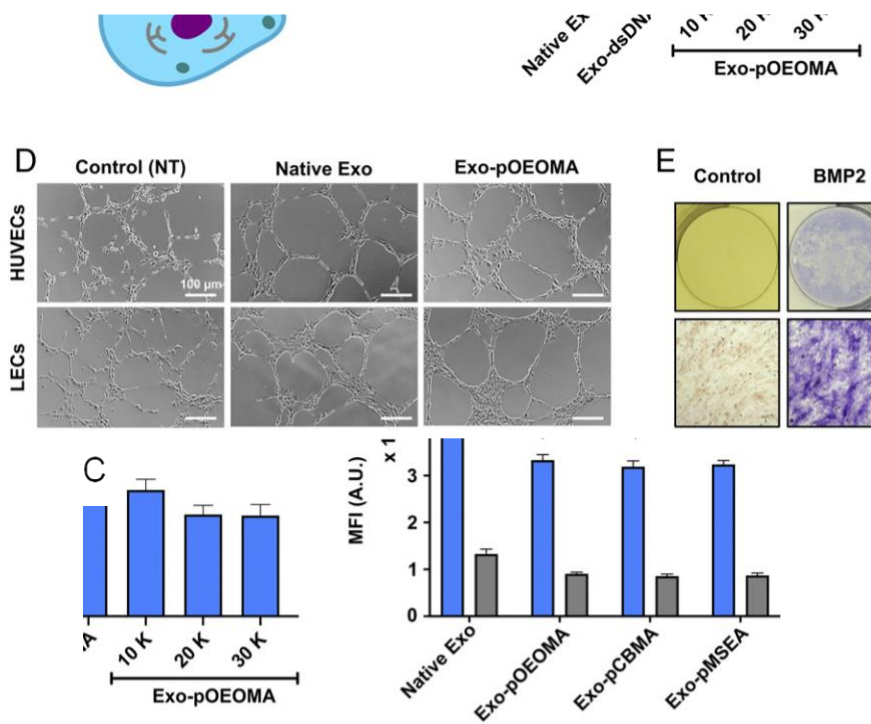


図2 核酸-ポリマーハイブリッド修飾エクソソームの受容細胞アッセイ。(A)

核酸-ポリマーハイブリッド修飾エクソソームによる受容細胞の機能調節のスキーム。(B) 受容細胞へのエクソソーム取り込み効率における修飾ポリマー鎖長の効果。(C) BMP2 内包エクソソームによる骨形成促進効果

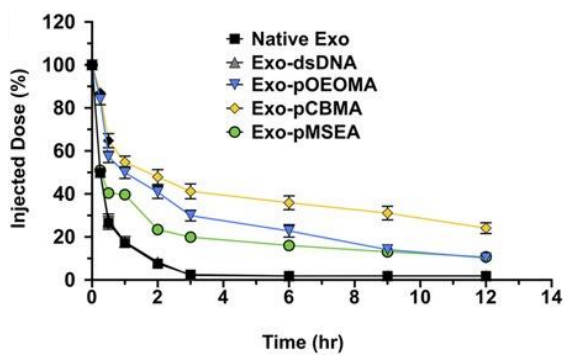


図3 核酸-ポリマーハイブリッド修飾エクソソームの血中安定性