MONODZUKURI モノづくり

副作用なく薬効届ける

凝集抑制分子で長時間安定

「ナノゲル」応用 再生医療向け機能工学

コアテクノロジー Core technology

QOL（クオリティー・オブ・ライフ）の向上に貢献できる〝材料〟が注目されている。そうした中、京都大学大学院工学研究科の秋吉一成教授は、たんぱく質や核酸、脂質などのバイオ素材を基盤にした「ナノゲル」の創製で、バイオや医療での応用を目指している。中でも生体内で働く分子シャペロンに注目。これを活用する機能工学としての新しいバイオ材料の設計が、医療でのブレークスルーをもたらす概念にもなりそうだ。

包み込む特徴

「ナノゲル」は内部に高分子を施した3次元構造で、粒径が100ナノメートル（ナノは10億分の1）以下のハイドロゲル微粒子だ。従来の高分子ナノ粒子が内部で高分子が密に詰まった構造であるのに対して、ナノゲルは内部に多くの水があり、たんぱく質やリボ核酸（RNA）を包み込むことができる特徴がある。

「工学部の我々がこういう研究をしているというとイメージが湧きにくいかも知れないが、例えば薬はがんを倒すだけでなく、他の正常な細胞をも壊す。これが〝副作用〟となる。選択的にがんに向かわせるキャリアを作れば、副作用がなくなる。薬物を必要な時に必要な量だけ必要な場所に届けるのがドラッグデリバリーシステム（DDS）」。秋吉教授はこう話す。

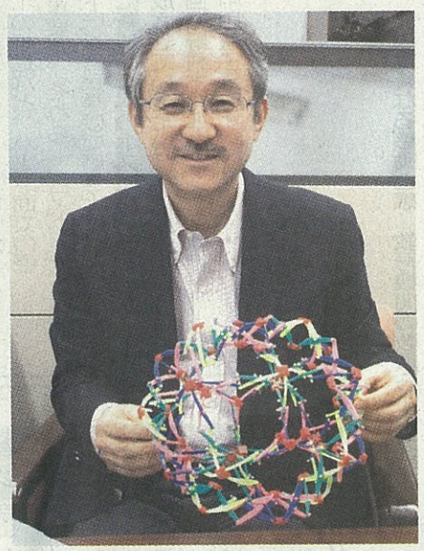
安定的粒子に

秋吉教授らは、疎水化高分子が希薄水溶液中でナノゲルを形成することを見いだした。親水性多糖のプルランにコレステリル基を部分的に置き換えたプルランは、コレステリル基の疎水相互作用により、水中で分子が自発的に集まり、直径数十ナノメートルの安定的なナノ粒子を形成するという。

ナノ粒子は〝多糖でくるむ〟ような形で、高分子の性質や濃度、構造を変える。これでサイズや密度をある程度制御することが可能となる。

一方で、秋吉教授は「たんぱく質は凝集を防ぎにくいが、凝集を抑制する役割を果たすのが『分子シャペロン』で、これを応用したのが生体高分子の機能やその連携を補助するシステム設計の『シャペロン機能工学』だ」と話す。たんぱく質は生体内で筋肉や血液、皮膚などを構成し、体重の約5分の1を占める。ただ水に不溶な膜たんぱく質を大腸菌などで発現させる場合、活性的な産物を得ることは難しいという。

たんぱく質の凝集抑制や膜透過、活性制御を補助するのが分子シャペロンで、凝集しやすいたんぱく質を疎水的に捕捉している。「ほとんどのゲルはクリップで留めるような共有結合のような形だが、ポストイットのように簡易に付けたり、はがしたりできる柔軟性があるのがミソ」と秋吉教授は指摘する。



DDSは薬物を必要な量だけ必要な場所に届ける…と秋吉教授

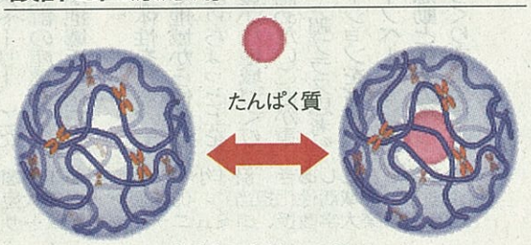
治験で効果

最近では抗体、抗原などのたんぱく質がバイオ医薬品として存在感を高めているが、製剤化やDDSの開発は安定化と制御が大きな課題となっている。例えば、がん免疫ワクチンは抗原たんぱく質を皮下に注射して免疫系を活性化させ、がん細胞を攻撃する抗体やT細胞を増産してがん治療するもの。秋吉教授らは多糖ナノゲルのシャペロン機能を利用することで、がん抗原を効率よくナノゲル内に複合化させた。

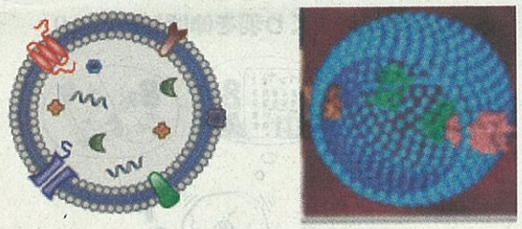
その結果、長時間安定する水溶性注射の製剤化に成功している。このナノゲルワクチンは食道がんの臨床試験（治験）で効果を示し、実用化に向けた検討が進んでいる。

秋吉教授は「現在、膜たんぱく質を自在に埋め込む技術の開発に取り組んでいる」と話す。科学技術振興機構（JST）の「ERATO秋吉バイオナノトランスポーター」でも並行した研究が加速している。「DDSキャリア」としてのナノゲルは多様な可能性をみせつつある。（林武志）

新規バイオナノトランスポーターの設計と医療応用



たんぱく質の多糖ナノゲルへのラッピングによる安定化と取り出し



膜たんぱく質を組み込んだ機能性人工細胞の創製とバイオ応用