



報道関係者 各位

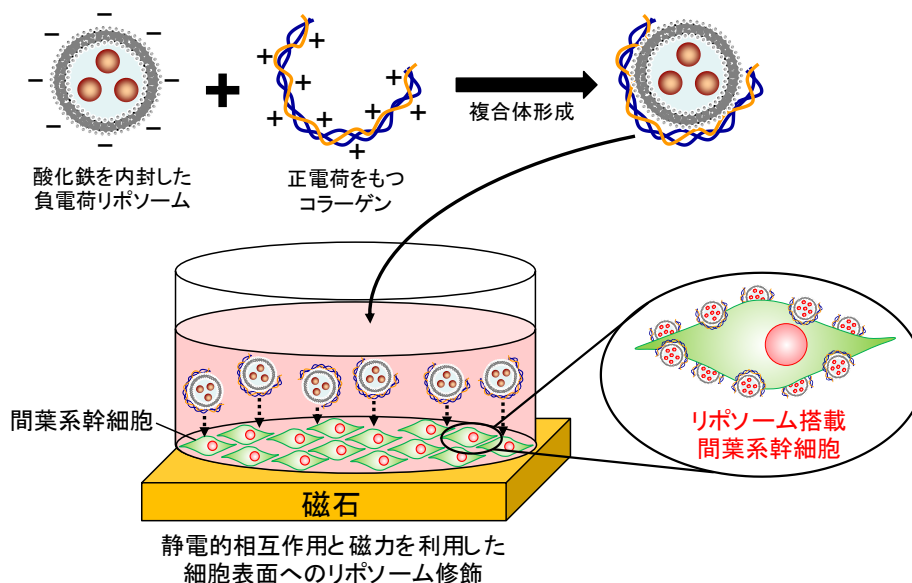
2023年2月27日

細胞を薬物運搬体として利用するための細胞表面修飾技術の構築  
～がん選択的な抗がん剤の送達を目指して～

神戸薬科大学 薬剤学研究室の河野 裕允 講師、細川 美香 講師、大河原 賢一 教授は、がんに能動的に集積する性質を持つ間葉系幹細胞の表面に薬物キャリアであるリポソームを静電的相互作用と磁力を利用して安定に修飾する手法を構築することに成功しました。また、作製したリポソーム搭載間葉系幹細胞が、腫瘍組織へ効率的に移行することも明らかにしました。

本研究の成果は、抗がん剤をがん選択的に送達することで、現行の抗がん剤治療で問題となっている重篤な副作用の発現を回避し、さらに治療効果を向上させることを可能とする新たな製剤技術の開発につながるものと期待されます。

本研究成果は、2023年2月14日に国際科学雑誌「*Biomedicines*」に掲載されました。



<研究に関する問い合わせ>

神戸薬科大学薬剤学研究室

講師 河野 裕允

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7534

E-mail: y-kono@kobepharm-u.ac.jp

URL: [https://www.kobepharm-u.ac.jp/edrs/faculty\\_member\\_list/pharmaceutics.html](https://www.kobepharm-u.ac.jp/edrs/faculty_member_list/pharmaceutics.html)

<報道に関する問い合わせ>

神戸薬科大学企画・広報課

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7505

FAX: 078-414-8081

E-mail: kikaku@kobepharm-u.ac.jp

URL: <https://www.kobepharm-u.ac.jp>



## 【研究の背景】

抗がん剤は非常に副作用が強い薬として知られていますが、それは、抗がん剤ががんのみでなく、正常組織にも非特異的に分布してしまうことに起因します。そのため、抗がん剤をがんを選択的に送達することができれば、副作用の軽減と治療効果の改善が期待できます。そのための製剤技術として、100 nm 程度の脂質二重膜の小胞であるリポソーム\*1 が広く研究されています。これは、がん周辺の血管は非常に透過性が高いため、リポソームのようなナノサイズの粒子ががん周辺の血管から漏出してがん組織内に蓄積しやすいという性質に基づいています。抗がん剤を内封したリポソーム製剤は、本邦において既に 2 種類が臨床応用されており、従来の抗がん剤と比較して副作用が少ないことが報告されています。しかし、がんの種類によっては血管の透過性が低い場合があり、そのようながんに対してはリポソーム製剤による治療効果が得られないことが新たな問題となっています。

そこで我々は、血管透過性の低いがんに対してもリポソームを送達するためのアプローチとして、がんへ能動的に集積する性質を有する間葉系幹細胞 (MSC) \*2 に着目しました。MSC は、再生医療等製品として既に使用実績のある細胞医薬ですが、その高いがん指向性から薬物運搬体としての利用が注目されています。

本研究では、この MSC を利用したがんへの効率的なリポソーム送達技術の開発を目的として、我々が既に開発している酸化鉄磁性ナノ粒子内封負電荷リポソーム (Mag-AL)/アテロコラーゲン (ATCOL) 複合体\*3 を利用して、MSC 表面にリポソームを結合させた「リポソーム搭載 MSC」を作製する手法の構築と、リポソーム搭載 MSC の機能評価を行いました。

## 【研究成果の概要】

MSC にリポソームを搭載するにあたり、MSC の内部にリポソームを導入する手法がよく研究されていますが、この方法では細胞へのダメージが懸念されます。そこで本研究では、リポソームを MSC の表面に修飾することとしました。我々は過去に Mag-AL/ATCOL 複合体を開発し、この複合体が磁力と静電的相互作用を介して効率的に MSC 表面に結合することを明らかにしています。この Mag-AL/ATCOL 複合体を用いて MSC 表面への安定なリポソーム修飾を実現するため、まず、複合体の物理化学的性質の最適化を行いました。その結果、粒子径が大きく ATCOL 濃度が高い複合体が、細胞内移行しにくく、また細胞表面からの剥離も少ないことが明らかとなりました。顕微鏡の画像からも、この複合体が MSC の表面に局在している様子が観察できました (図 1A)。

また、リポソーム修飾に伴う MSC の活性や機能の変化について評価した結果、細胞生存率、増殖率、分化能、接着能のいずれにおいても変化は認められなかったことから、Mag-AL/ATCOL 複合体を用いたリポソーム修飾は、細胞へ悪影響を及ぼさないことが確認されました。そこで、このように作製したリポソーム搭載 MSC のがん指向性を *in vitro* で評価した結果、がん細胞の馴化培地\*4 中への高い浸潤能を有することが確認されました (図 1B)。

さらに、悪性黒色腫\*5 のモデルマウスを用いた検討においても、リポソームを単独で投与した場合と比較して、顕著に腫瘍組織に集積することが明らかとなりました (図 1C)。

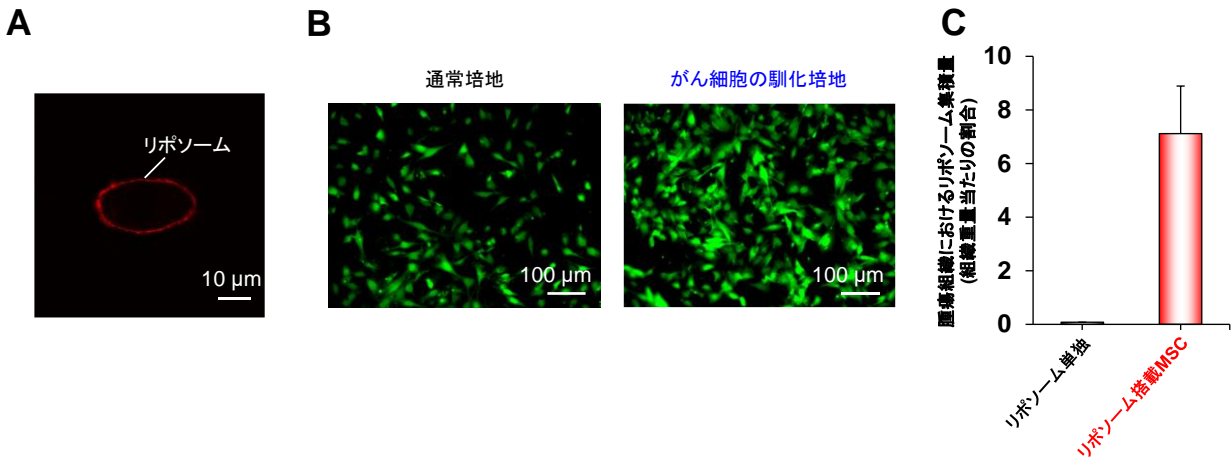


図 1. リボソーム搭載 MSC のがん指向性

- A. Mag-AL/ATCOL 複合体が MSC の内部には移行せず表面に結合していることを示す画像。  
B. *in vitro* において、リボソーム搭載 MSC ががんを模倣した環境へ積極的に浸潤することを示す画像。  
C. 固形がんモデルマウスにリボソーム搭載 MSC を静脈内投与した際、リボソームを単独で投与した場合と比較して、リボソームの腫瘍組織移行量が約 100 倍多いことを示すグラフ。

以上のように、本研究では MSC の機能を損なうことなく MSC 表面へリボソームを安定に搭載することに成功しました。

また、作製したリボソーム搭載 MSC が難治性がんに対する指向性を有することを明らかにし、本細胞製剤ががん化学療法のための有用な薬物送達システムとなる可能性を示しました。

本成果は、現行の抗がん剤治療で問題となっている重篤な副作用の発現を回避し、さらに治療効果を向上させることが可能な製剤技術の開発につながるものと期待されます。

本研究の一部は、持田記念医学薬学振興財団の助成により行われました。



#### [用語説明]

\*<sup>1</sup> **リポソーム**:細胞膜と同じリン脂質とコレステロールより構成される脂質二重膜を持つ100~1000 nm程度の粒子。医薬品や化粧品など幅広い用途に用いられ、医薬品分野では薬物の安定化、可溶化、組織標的化などに利用されている。

\*<sup>2</sup> **間葉系幹細胞**:骨髄や脂肪組織などに存在する幹細胞で、骨や神経、軟骨などに分化する多分化能を有する。免疫抑制物質、組織修復因子などを分泌するため、再生医療を目的として臨床応用されている。一方、がんや損傷組織へ集積する能力を有することから、薬物送達技術への応用も進められている。

\*<sup>3</sup> **磁性負電荷リポソーム/アテロコラーゲン複合体**:負に帯電したリポソームの内部に酸化鉄ナノ粒子を封入し、その周囲を正電荷をもつコラーゲンで修飾した製剤。磁場を加えた部位への選択的な薬物の送達が可能である。

\*<sup>4</sup> **馴化培地**:ある細胞を一定期間培養した後に回収した培養上清のこと。細胞が分泌する様々な物質が含まれており、本研究では、がんの環境を体外で再現するために用いている。

\*<sup>5</sup> **悪性黒色腫**:皮膚がんの一種で、日本人には10万人あたり1~2人に発生する希少がん。透過性の低い血管を伴うことが報告されており、抗がん剤が到達しにくいがんとして扱われている。

#### [掲載論文]

雑誌名: *Biomedicines*

論文名: Efficient Liposome Loading onto Surface of Mesenchymal Stem Cells via Electrostatic Interactions for Tumor-Targeted Drug Delivery

論文名: Yusuke Kono, Renpei Kamino, Soma Hirabayashi, Takuya Kishimoto, Himi Kanbara, Saki Danjo, Mika Hosokawa and Ken-ichi Ogawara

URL: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020558>