

# A2-12

## 人工核酸の物質共生を可能とする細胞内送達技術

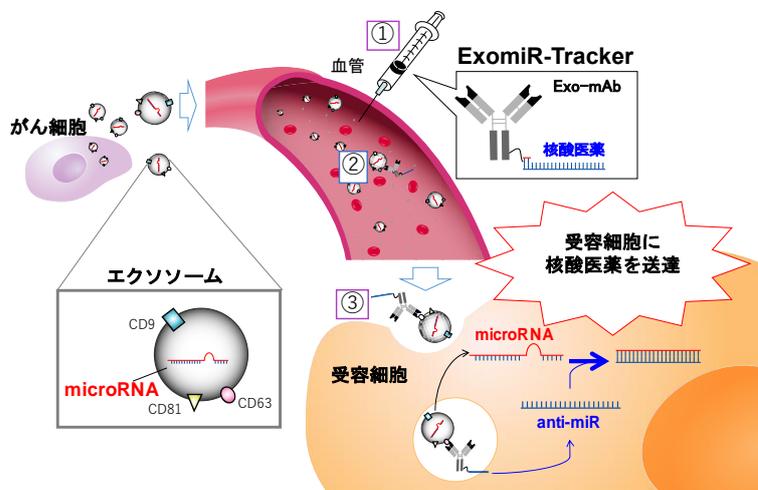
山吉麻子（長崎大・医歯薬）

核酸医薬は、従来の医薬品では標的にできなかった遺伝子そのものを直接標的に出来るという点で、新たな創薬モダリティとして注目を集めているが、これまでその開発の歴史の中で多くの挫折があり、未だ克服されていない課題も残っている。例えば、2012年にFDAに承認された、世界初の全身投与型核酸医薬である Mipomersen (Kynamro<sup>®</sup>) は、自然免疫応答に起因すると考えられるインフルエンザ様症状や注射部位の炎症をはじめ、抗薬物抗体の産生などが確認されたため、欧州では承認に至らなかった。

そこで我々は、生体内における細胞間の核酸輸送システムであるエクソソームを利用した、独自の薬物送達システムを開発した<sup>1)</sup>。近年、がん細胞から放出された「エクソソーム」に含まれる microRNA (exosomal miRNA) によるがん細胞の増殖制御機構が見出され、疾患治療の標的分子として注目を集めている。我々は exosomal miRNA の機能制御を目指し、「エクソソーム表面抗原を認識する抗体」を薬物輸送担体として利用することで、「核酸医薬」をエクソソームに随伴させて細胞内送達する新たな DDS 戦略の構築に成功した。また最近は、このシステムにより細胞免疫の惹起を回避できることを見出し、「免疫原性の高い核酸医薬」を細胞内送達することにも成功している。

現在、核酸医薬だけでなく、高度に最適化されたバイオ医薬品や生体適合材料においても免疫原性が認められている。これはすなわち、我々人類がこれまでの歴史で作りに上げてきたステルス性物質を含めて、生体は人工マテリアルをしっかりと見ており、「非自己物質」として認識していることを示している。一方で、我々人間の生体内には驚くべき共生形態が存在する。例えば「母体と胎児」である。母体は自己（母体）と完全に異なる個体であるはずの胎児を排除しない。胎盤という秀逸なシステムを取り入れつつ、実は、母体と胎児との間には“適切なコミュニケーション”が取られることで共生が成立している。

では、果たしてマテリアルは、生体と「共生」できるのだろうか？ 上述の「エクソソーム」には、実は、母体と胎児との“適切なコミュニケーション”を担う重要な分子が存在することが見出されている。本発表では、マテリアルと生体との共生状態を「物質共生」と定義し、我々の得た結果が、物質共生を達成できる糸口となるかについて考察したい。



1) A. Yamayoshi, S. Oyama, Y. Kishimoto, R. Konishi, T. Yamamoto, A. Kobori, H. Harada, E. Ashihara, H. Sugiyama, A. Murakami, *Pharmaceutics*. **2022**, *12*, 545.

### PROFILE

山吉麻子（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授）

学歴・職歴：2003年京都工芸繊維大学大学院工芸科学研究科修了（村上章教授）、2003年九州大学生体防御医学研究所・学術研究員、2005年九州大学先端物質化学研究所・特任助手、2007年京都工芸繊維大学生体分子工学部門・助手/助教、2015年京都大学白眉センター・特定准教授を経て2018年より現職。専門分野：核酸化学、受賞：日本核酸医薬学会・学術賞。科研費・学術変革領域（A）物質共生の領域代表をしております。