

「オートファジー細胞死を誘導する抗体－超分子結合体の設計」

－がん治療のための新規ナノ材料として応用に期待－

東京医科歯科大学生体材料工学研究所有機生体材料学分野の西田慶博士、田村篤志准教授、由井伸彦教授らの研究グループは、超分子ポリマーであるポリロタキサンとがんを標的とする抗体を結合させた「抗体－超分子結合体」を世界に先駆けて設計し、がん細胞への選択性がないことや細胞内に取り込まれにくいことを克服することに成功しました。

【研究の背景】

環状糖類であるシクロデキストリンの空洞部に高分子が貫通した超分子ポリマーであるポリロタキサンは、2016年ノーベル化学賞にも選出された分子マシンの代表例としてこれまで注目をされてきました。近年では、ポリロタキサンのユニークな構造に由来する物性を材料に応用する研究が進められており、医薬や生体材料としての応用も検討されています。これまでは、メチル化βシクロデキストリン (Me-β-CD) を含有したポリロタキサン (Me-PRX) が細胞内で分解し Me-β-CD を放出することでオートファジー細胞死を誘導することを世界に先駆けて発見した。Me-PRX によるオートファジー細胞死は、他の細胞死であるアポトーシスへの抵抗性を獲得した細胞に対しても有効であり、がん治療への応用が期待されます。しかし、この手法はがん細胞への選択性がないことや細胞内に取り込まれにくいことが課題でした。

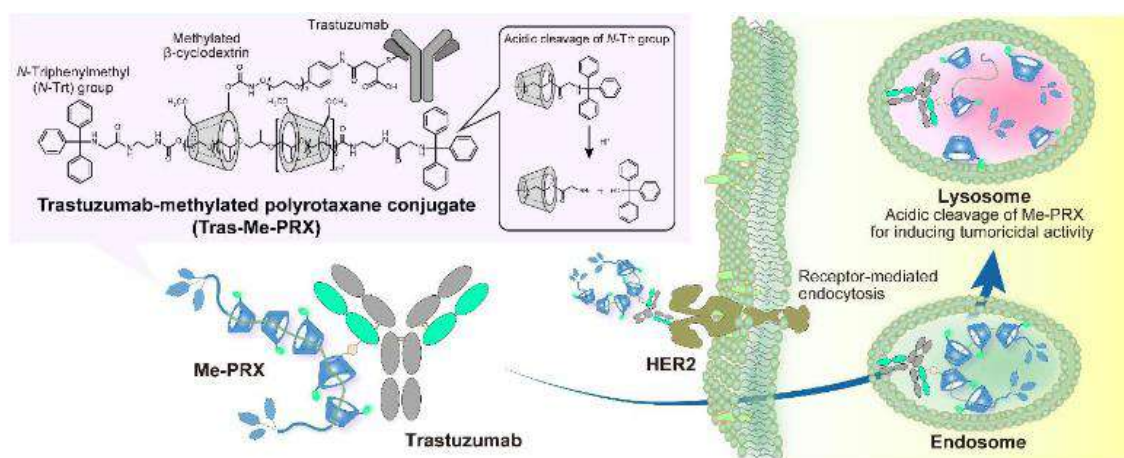


図1. 抗体－超分子結合体 (Trastuzumab-Me-PRX) の構造と細胞への作用

【研究成果の概要】

今回研究では、がん細胞に対して積極的に Me-PRX をターゲティングし、選択的に Me-PRX によるオートファジー細胞死を誘導するための分子設計を目的に、Me-PRX がん細胞に対する抗体を結合した抗体-超分子結合体を提唱しました (図 1)。抗体-超分子結合体は、抗体によってがん細胞を認識し選択的に細胞内に取り込まれることが期待されます。抗体として、悪性腫瘍に高発現することが知られている HER2 に対する抗体である Trastuzumab (Herceptin) を選択し、Trastuzumab-Me-PRX 結合体 (Tras-Me-PRX) を合成しました。

Tras-Me-PRX の細胞内取り込み挙動を評価するため、HER2 陽性細胞株として BT-474 細胞、HER2 陰性細胞株として HeLa 細胞を使用し、蛍光標識 Tras-Me-PRX を用いて蛍光顕微鏡 (共焦点顕微鏡) 観察を行いました (図 2)。蛍光標識 Tras-Me-PRX は BT-474 細胞の表面や内部より蛍光が確認されたことより、細胞表面の HER2 を認識して結合し、細胞に取り込まれていることが確認されました。

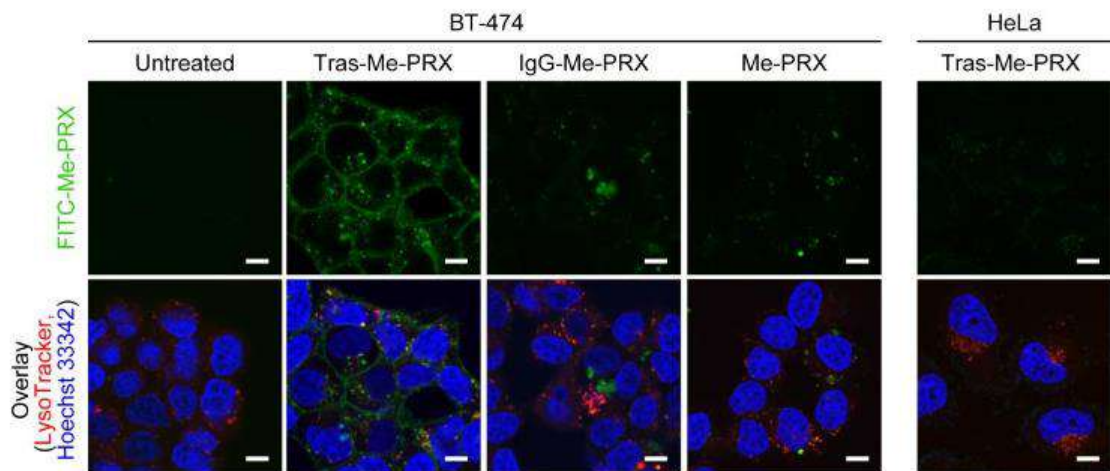


図 2. HeLa 細胞、BT-474 細胞に対する FITC 標識 Tras-Me-PRX、IgG-Me-PRX、Me-PRX の細胞内局在 (24 時間、scale bars = 10 μ m)

一方、HER2 認識能のない IgG を結合した IgG-Me-PRX や Me-PRX 単体では細胞表面から蛍光は観察されませんでした。また、HeLa 細胞においては、蛍光標識 Tras-Me-PRX が細胞膜表面や内部から観察されませんでした。蛍光強度より蛍光標識 Tras-Me-PRX の取り込み量を評価した結果、Me-PRX 単体と比較して 6~19 倍取り込みが増加することが明らかになりました。Me-PRX に由来する細胞死を評価

した結果、Tras-Me-PRX は Me-PRX と比較して半数致死濃度 (IC₅₀) が 10~60 分の 1 まで低下することを明らかにしました (図 3)。

これは、抗体により細胞内への取り込み効率が向上したためであると考えられます。以上の結果より、本研究で提唱した抗体-超分子結合体の概念は、がんの化学療法における新たなプラットフォームとしての応用が期待されます。

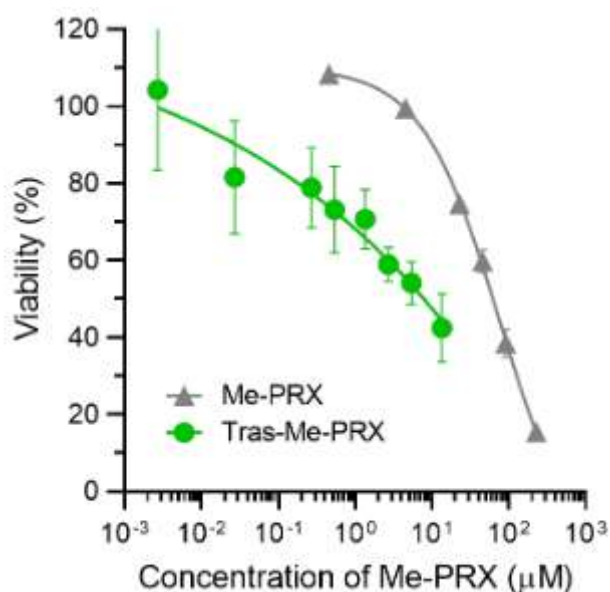


図 3. Tras-Me-PRX、Me-PRX を作用させた BT-474 細胞の生存率 (72 時間)

【研究成果の意義】

今回設計した抗体-超分子結合体の機能に関しては、治療抵抗性を獲得したがん細胞の化学療法に対する新たな医薬形態の一つとして応用が期待されます。また、材料科学的な観点では、抗体-超分子結合体の設計やその有効性を示した研究は前例がなく、注目度の高い研究に位置づけられると考えられます。

論文情報

タイトル An antibody-supermolecule conjugate for tumor-specific targeting of tumoricidal methylated β -cyclodextrin-threaded polyrotaxanes

雑誌 Journal of Materials Chemistry B

URL <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/tb/d0tb00575d#!divAbstract>

日本語原文

http://www.tmd.ac.jp/archive-tmdu/kouhou/20200703_2.pdf

文 JST 客観日本編集部