

報道機関 各位

## エクソソーム含有 miRNA を標的とした抗体結合型核酸を開発 ～エクソソームと一緒に標的細胞内に取り込まれる核酸医薬の開発に期待～

### ポイント

- がん細胞から分泌されるエクソソームにはマイクロ RNA (miRNA) と呼ばれる小さな遺伝子が含まれており、がん転移を促進していることが報告されていますが、この機能を特異的に抑制する方法はこれまで実現していませんでした。
- 本研究では、「エクソソーム表面に結合する抗体」と「核酸医薬」とを複合化した世界初の分子を開発することで、エクソソーム受容細胞へ選択的に核酸医薬を送り込み、その核酸医薬によりエクソソーム含有 miRNA の機能を止めるという、両方を達成することに成功しました。
- 本成果は、核酸医薬の実用化に際し、これまで最も大きな障壁であった薬物送達システム (DDS) の問題を克服するだけでなく、核酸医薬に限らず様々な機能性核酸を標的細胞へ送達する手法として応用できます。また、ペプチドや中分子医薬品などの細胞内送達法への展開も期待されます。

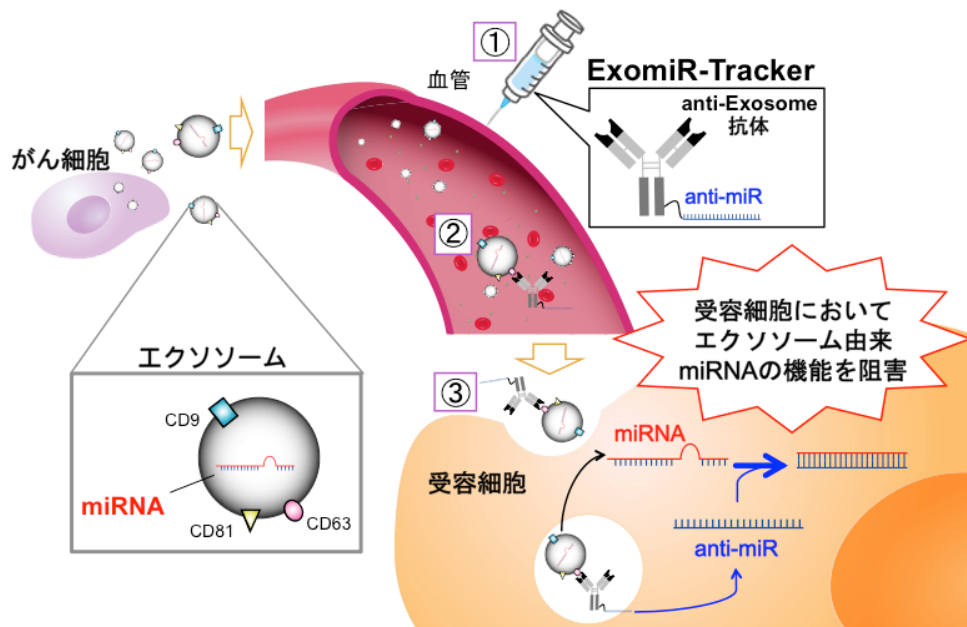


図 体液中 microRNA を標的とした新しい薬物送達システム

- ① ExomiR-Tracker を投与、
- ② 体液中（この図では血中）にて ExomiR-Tracker がエクソソームに結合
- ③ エクソソームに結合した ExomiR-Tracker がエクソソーム受容細胞に取り込まれ、エクソソームから放出され miRNA の機能を阻害する。

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科（薬学系）の山吉麻子教授（兼任：JST 戦略的創造研究推進事業 さきがけ研究者）らは、がん細胞から体内に放出されるエクソソーム（注1）に含まれる miRNA（注2）の働きを止める新しい技術を開発しました。

がん細胞はエクソソームと呼ばれる細胞外小胞を放出し、これを生体内の別の細胞に取り込ませることで、がん細胞自身の増殖や転移を導いています。エクソソームには miRNA と呼ばれる小さな遺伝子が含まれており、エクソソームと一緒に別の細胞に取り込まれた後、がん転移を促進すると考えられています。そのため、エクソソームに含まれる miRNA は創薬の標的として大きな期待が寄せられておりました。これまで、miRNA の働きを止める anti-miR 核酸（核酸医薬の一種）を用いた方法が開発されていますが、エクソソームに含まれる miRNA には適用が困難でした。なぜならば、エクソソームは全ての細胞に均一に取り込まれるのではなく、生体内の特定の細胞を標的として取り込まれることが判明したからです。このため、エクソソーム受容細胞へ anti-miR 核酸を選択的に送達する技術が求められておりました。

そこで山吉教授らは、『エクソソームの表面に存在するしるし（抗原）に結合する抗体』と『anti-miR 核酸』とを複合化した新しい抗体結合型核酸“ExomiR-Tracker”の開発に世界で初めて成功しました。また、ExomiR-Tracker が血液などの体液中でエクソソームと特異的に結合した後、エクソソームと一緒にエクソソーム受容細胞に取り込まれることも見出しました。さらに、その受容細胞内でエクソソームから放出される miRNA の働きも制御することに成功しました。

本研究成果である ExomiR-Tracker は、エクソソームに含まれる miRNA を標的とした新しいがん治療薬として、今後の開発が期待されます。また、この技術は、核酸医薬に限らず様々な機能性核酸やペプチド、中分子医薬品などを標的細胞へ送達する手法としての展開も期待されます。

本研究は、京都工芸繊維大学の村上章教授、京都薬科大学の芦原英司教授、京都大学の杉山弘教授・原田浩教授らと共同で行なったものです。

本研究成果は、2020年6月12日（英国時間または米国東部時間）に国際学術誌「Pharmaceutics」のオンライン版で公開されました。オンライン版はこちら <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/6/545>

## <研究の背景と経緯>

近年、がん細胞から放出されたエクソソームに含まれる miRNA には、がん細胞の増殖・転移を支配する新たな機構が見出され、がん治療の標的として高い注目を集めています。

miRNA の機能を阻害する手法としては、標的となる miRNA に結合することでその機能を阻害する anti-miR 核酸を用いた手法が主流であり次世代医薬品として期待されています。しかしながら、そのエクソソーム含有 miRNA の働きを止める anti-miR 核酸の開発これまでに報告されていませんでした。その理由は anti-miR 核酸の細胞内送達システムにあります。エクソソーム含有 miRNA はエクソソーム受容細胞内で機能するため、anti-miR 核酸をエクソソーム受容細胞に送達する技術が不可欠でした。

## <研究の内容>

山吉教授らが考案した ExomiR-Tracker は、『エクソソーム受容細胞指向性』と『miRNA 制御能』を併せもつ世界初の分子です。具体的には、『エクソソーム表面抗原を認識する抗体（anti-Exo 抗体）』に『anti-miR 核酸』が複合化された抗体結合型核酸です。

本研究を始めた当初、外から加えた anti-Exo 抗体がエクソソームと結合して細胞内に取り込まれるは分かっておらず、何種類もの anti-Exo 抗体の細胞内局在を検証することから始まりました。ヒトがん細胞を用いて

その検討を行った結果、エクソソームの表面に存在することが知られている CD63 に結合する抗体 (anti-CD63 抗体) を anti-Exo 抗体として用いた場合、その抗体が細胞内に取り込まれることを見出したため、これに核酸医薬 (anti-miR 核酸) を複合化して、抗体結合型核酸「ExomiR-Tracker」を開発しました。試験管内の実験において、ExomiR-Tracker はエクソソームに結合した後、エクソソームと一緒にエクソソーム受容細胞内に取り込まれ、エクソソームに含まれていた miRNA の機能を阻害することを見出しました。また、その効果は、マウス体内でも認められました。

### <今後の展開>

小さな機能性 RNA である miRNA は、がんをはじめ様々な疾患に関与していることが明らかとなっており、miRNA の機能を阻害する anti-miR 核酸や、miRNA を模倣 (ミミック) してその機能を補填する miR-mimic 核酸は核酸医薬として注目を集めておりますが、その実用化には DDS が不可欠です。

これまでにエクソソームを薬物輸送担体として利用しようとする報告は数多くなされてきました。しかしながら、従来法ではエクソソームを単離精製し、エレクトロポレーション (電気パルスで膜の透過性をあげる方法) などで薬剤を封入するなど、非常に煩雑な行程が必要でした。また、先述のようにエクソソームには生体内の特定の細胞に取り込まれる性質があるため、がん治療のためには患者からがん細胞に特異的に取り込まれるエクソソームを単離する必要がありますが、従来の手法では極めて困難でした。

山吉教授らの考案した手法では、エクソソームを単離せずとも患者体液中に ExomiR-Tracker を投与すれば標的組織への薬物送達が可能となることから、次世代の医薬品として期待されます。また、この技術を応用すれば、核酸医薬に限らず様々な機能性核酸を標的細胞へ送達することも可能となります。

### <用語解説>

#### 注1) エクソソーム

あらゆる細胞が分泌する細胞外小胞 (直径 ~100 nM 程度)。がん細胞が分泌するエクソソームには、がん細胞の増殖や転移を促進する分子が搭載され送達されていることが明らかとなり、その機能に注目が集まっている。

#### 注2) microRNA (miRNA)

タンパク質をコードしない小さな RNA (22 塩基程度)。遺伝子発現調節機構に深く関わっていることが報告されているが、近年、エクソソームに含まれる miRNA の機能が注目を集めている。

### <論文タイトル>

“英語タイトル Development of Antibody-Oligonucleotide Complexes for Targeting Exosomal MicroRNA”  
(日本語タイトル エクソソーム含有 miRNA を標的とした抗体結合型核酸の開発)

doi : 10.3390/pharmaceutics12060545

#### 【本リリースに関するお問い合わせ先】

研究者氏名 山吉麻子 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 (薬学系) 教授

Tel : 095-819-2438 E-mail : asakoy@nagasaki-ac.jp

<参考図>

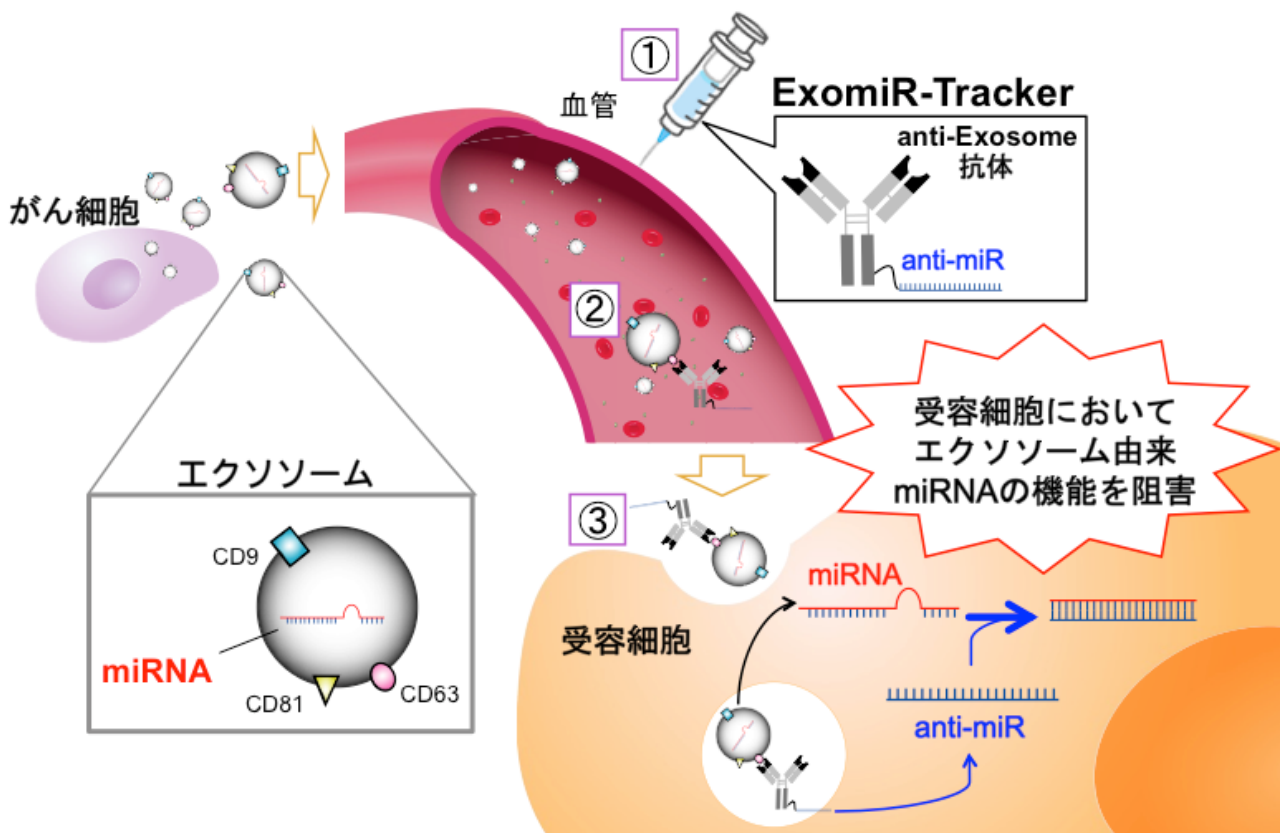
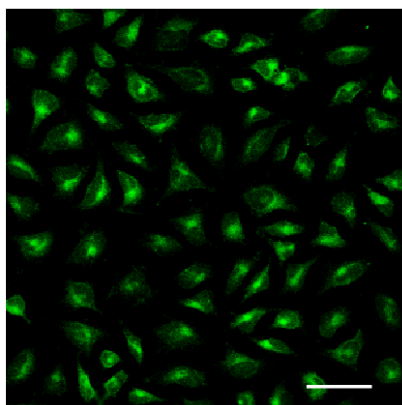


図 1 体液中 microRNA を標的とした新しい薬物送達システム

- ① ExomiR-Tracker を投与、
- ② 体液中（この図では血中）にて ExomiR-Tracker がエクソソームに結合
- ③ エクソソームに随伴して ExomiR-Tracker が受容細胞に取り込まれ、エクソソームから放出された miRNA の機能を阻害する。

エクソソーム  
受容細胞



エクソソーム  
非受容細胞

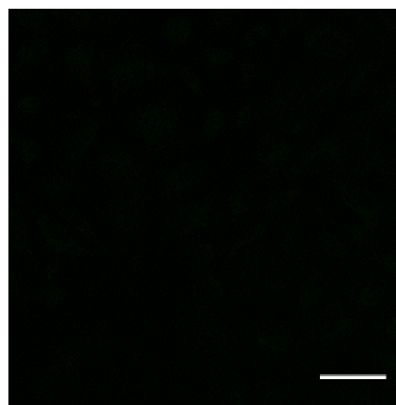


図 2 エクソソーム受容細胞（左）、非受容細胞（右）における ExomiR-Tracker の細胞内局在観察

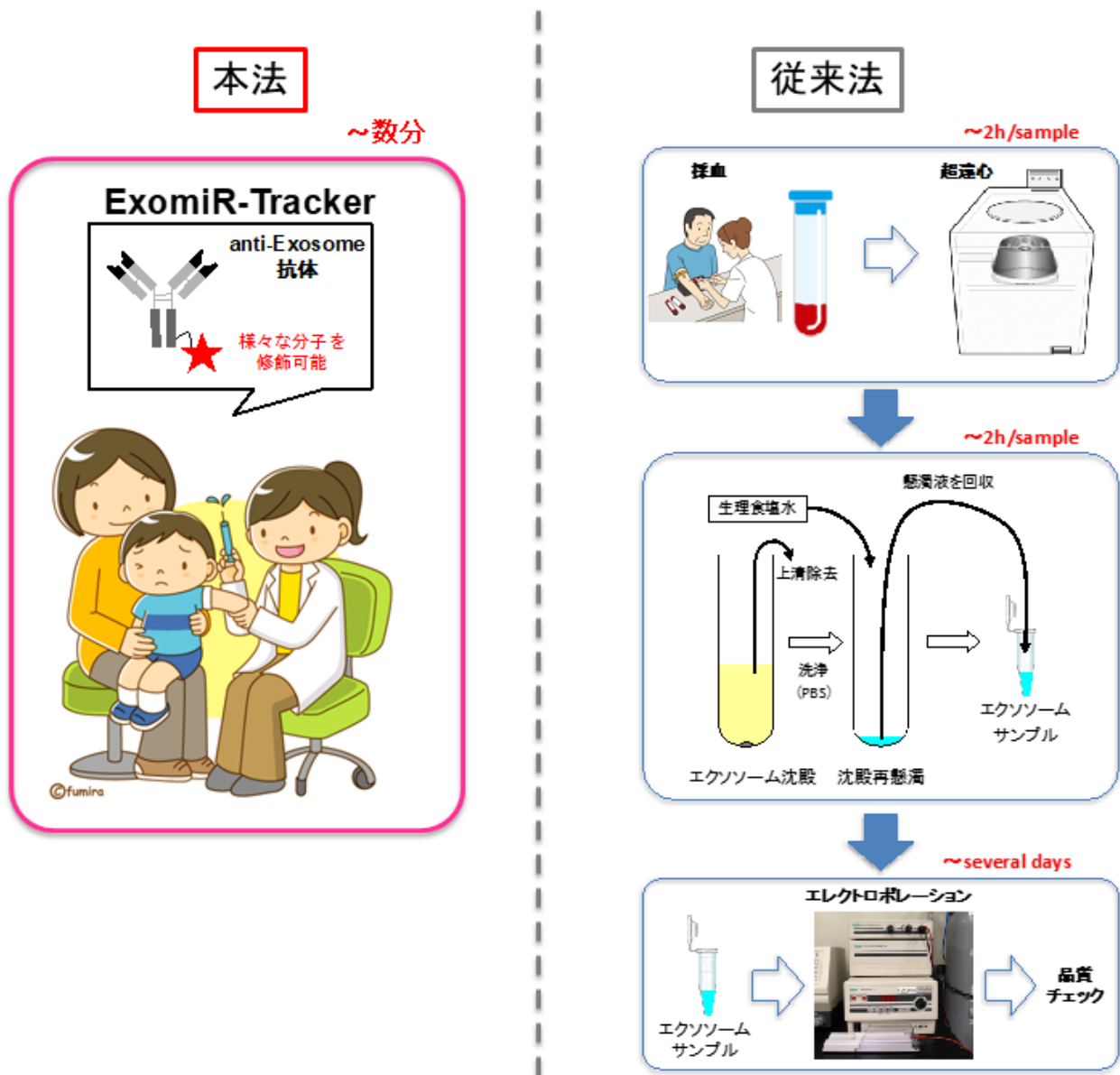


図3 本法を用いた薬物送達法（左）と従来型のエクソソームを用いた薬物送達法（右）との比較