

膜変形リポソームを利用した 高効率ウイルスキャリアの開発と創薬への応用

内 田 紀 之*

Development of Highly Efficient Virus Carrier Using Membrane-deforming Liposome and Its Applications in Drug Discovery

Noriyuki UCHIDA*

Viral therapy, which effectively kills cancerous tissue by utilizing the high proliferative ability of viruses, is currently attracting a great deal of attention, as it is proving to be highly effective in treating advanced cancer that is difficult to treat with conventional therapies. However, because viruses are usually eliminated by immune cells when administered into the bloodstream, the use of virus therapy has been limited to highly invasive direct administration. In this research, we aim to achieve minimally invasive virus therapy by blood administration by designing liposomal carriers that efficiently encapsulates the virus and improves the stability of the virus in the bloodstream.

1. 背景

ウイルス療法はがん組織に対して選択的に攻撃するように遺伝子が設計されたウイルスを生体内に投与し、ウイルスの高い増殖能を利用して効果的にがんを治療する手法であり、グレード4の重篤ながん疾患や、脳腫瘍など、従来の薬物療法では治療が困難ながんに対して有効であることから、近年注目を集めている。しかし、ウイルスは血中内において免疫細胞により除去されてしまう。このため、従来ウイルス療法は侵襲性の高い、患部への直接投与によって行われており、侵襲性を最小限に抑えられる血中投与型ウイルス療法の設計は困難であった(図1)。生体適合性の高いリン脂質を構成要素としたリポソームは生体高分子が封入可能な内部空間を有しており、血中内においてウイルスを安定化させるキャリアとして有望である。しかしながら、ウイルスはサイズが大きい生体高分子であるため、リポソーム内への封入効率が極めて低いことが課題であった。

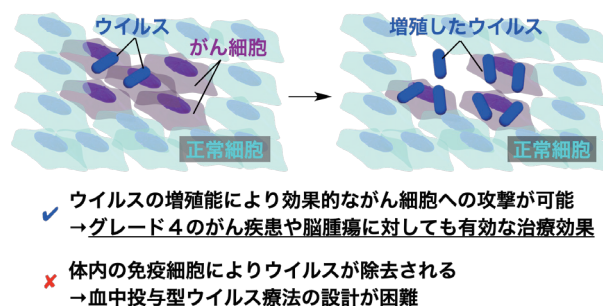


図1 ウイルス療法の概念図と従来の問題点。

2. 先行研究：膜変形リポソームを利用したファージウイルスの封入

筆者は最近、リン脂質膜中で自己集合する受容体分子を設計することで、受容体分子に結合するウイルスを取り込み、エンドサイトーシス様の分裂を起こす膜変形リポソームの開発に成功している[1, 2]。例えば、ファージウイルスの共存下で膜変形を誘導すると、ファージウイルスが膜変形によりリポソーム内部へと封入される様子が顕微鏡観察によって確認されている(図2A)。興味深いことに、この膜変形リポソームは従来のリポソームと比較して10倍量以上のファージウイルスを内部に封入することが可能である。また、このリポソームに封入されたファージウイルスは外部環境から遮断され、保護される(図2B)。従来、膜変形リポソームは、膜変形材料は熱力学的に不安定な構造体であり、物理的な外部刺激によって一時的に変形膜を安定化することで作成されており、機能性材料への応用が困難であった。それに対し、本研究課題の膜変形リポソームはリン脂質膜中の分子集合による相分離ドメインを利用することで、熱力学的に安定なプロセスで変形を誘導することが可能であり、膜変形リポソームの材料科学を展開する上で将来必須となる基盤の技術になり得る。

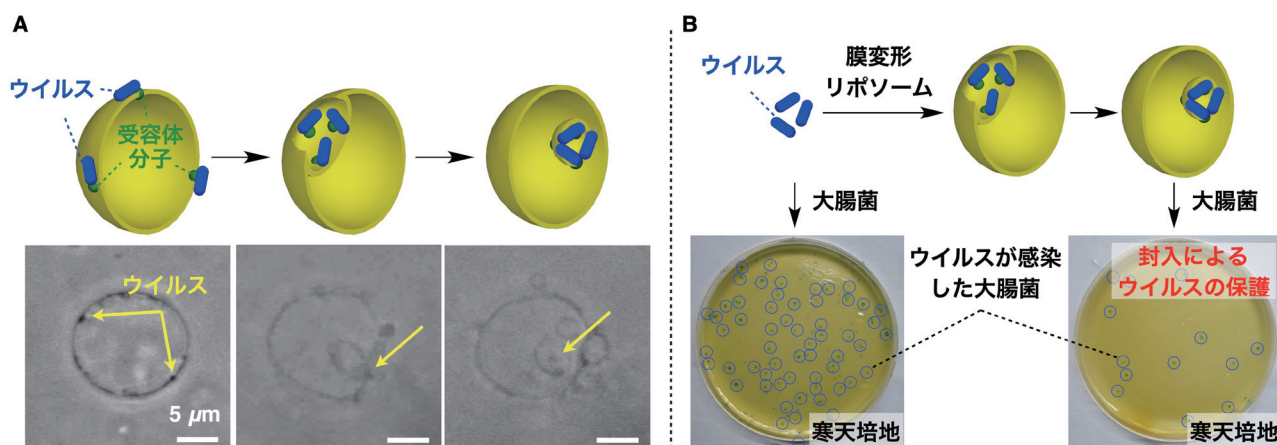


図2 (A) ファージウイルスを取り込む膜変形リポソームの概念図と顕微鏡観察。(B) 膜変形リポソームへの封入によるファージウイルスの保護機能。大腸菌への感染により観察される青色の斑点が封入後に大幅に減少している。

3. 生体親和性の高い膜変形リポソームの実現

先行研究において申請者は既にファージウイルス [3, 4] をリポソーム内に封入することで、外部環境から保護されることを確認している。生体内においてウイルスを機能させる血中投与型ウイルス療法の実現に向け、生体親和性の高い膜変形リポソームを設計する必要がある。しかし、先行研究におけるプロトタイプのリポソームは数工程の有機合成 (2週間以上の期間) を必要とする受容体分子を使用しており、実用化するのが困難であった。この問題の解決に向け、1-2日で合成可能な生体親和性の高いペプチド脂質受容体分子 (図3) をリポソームに導入することで、ウイルスが封入可能な膜変形を誘導できることを見出した (図3)。さらに、疾患部位に対してより多くのウイルスを集積させるため、受容体分子における親水部にウイルスとより強く相互作用する官能基を導入し、疎水部の構造を最適化することでより効率的な膜変形誘導に成功した。



図3 ペプチド受容体を組み込んだ膜変形リポソームによるウイルスの封入における顕微鏡観察画像。

4. 今後の展開

本研究課題では、今後、様々ながん疾患に対する血中投与型ウイルス療法の応用に向け、がん組織に対して結合するRGDペプチド修飾型リポソームを作成し、肝癌モデルマウスに血中投与することで、がん組織への集積性を評価する。その後、標的指向性リポソームにウイルス療法に用いられるヘルペスウイルスを内包させ、血中投与型ウイルス療法へと応用する。ヘルペスウイルスは過去に報告されている、がん細胞に対して選択的に攻撃するよう遺伝子変異を加えた株を利用する。投与後の腫瘍組織の収縮度合いを測定することで、本手法の有用性を評価する。

REFERENCES

- 1) N. Uchida, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **145** (2023) 6210-6220.
- 2) N. Uchida and T. Muraoka, *Chem. Commun.*, **59** (2023) 9665-9782.
- 3) S. Wang, N. Uchida, *et al.*, *Nat. Commun.*, **15** (2024) 9891.
- 4) S. Wang, N. Uchida, *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2023. DOI: 10.1002/chem.202302261