

秋田 英万 Akita Hidetaka

東北大学 大学院薬学研究科 教授
2017年よりCREST研究代表者

今年のノーベル生理学・医学賞の受賞が決まった新型コロナウイルス感染症のワクチン。その基盤技術であるRNA創薬への注目が高まっている。臨床応用に寄与する薬学研究では、創薬だけではなく、標的とする細胞に薬物を効率的に送り届ける「Drug Delivery System(DDS、薬物送達システム)」も重要だ。東北大学大学院薬学研究科の秋田英万教授は、体内や細胞内の分子の動態を制御するための汎用性の高い画期的な材料を開発し、日本発のRNA創薬を加速する研究をしている。

特集

OVERVIEW

RNA創薬を加速する薬物送達システム 汎用性の高い脂質材料・製剤技術を開発

細胞内の薬剤の動態に着目 従来のリンパ学に新しい風

「薬物送達」とは、治療効果を得るために体内の届けたいところに薬物をピンポイントで輸送することを指す。薬物送達学の研究領域は広く、飲んだ薬が消化管から吸収されて取り込まれる過程や、血液中に投与した薬を目的の臓器に届ける経路や手段、他にも薬の毒性軽減などが含まれる。この薬物送達に長年取り組んできたのが、東北大学大学院薬学研究科の秋田英万教授だ。

秋田さんは薬物送達の中でも特にミクロの世界、投与した成分の細胞内での動態に着目している。これまで血液中のDDSは盛んに研究されてきたが、JSTのCREST「リンパ

システム内ナノ粒子動態・コミュニケーションの包括的制御と創薬基盤開発」において、秋田さんはリンパというもう1つの脈管系に注目した。リンパ管は目に見えにくく、解析しにくいために研究が進んでいなかった。しかし、がんがリンパ節にも転移することを考慮すると、非常に重要な標的であると考えられる。秋田さんはリンパ内部の動きを制御するDDSを開発することで、従来のリンパ学に新風を吹き込んだ(図1)。

新型コロナウイルス感染症拡大においては、メッセンジャーリボ核酸(mRNA)を生体に投与することにより、ワクチン効果の誘導を目指すRNAワクチンが世界各国で承認された。2020年以降に臨床で広く使用されて、米国ペンシルベニア大学の

カタリン・カリコ氏、ドリユー・ワイスマン氏の早期のノーベル生理学・医学賞決定に結びついた。「RNA創薬の実現においても、DDSの開発は非常に重要なカギになります」と秋田さんは研究の意義を語る。

遺伝子治療にも有用な人工素材 細胞内で自己崩壊、核酸を送達

近年、DDSの技術開発は急激に加速してきた。細胞治療に応用できる材料も多数開発され、分子改良のアプリケーションが多彩に広がっている。例えば、がんの細胞免疫療法として行われているCAR-T療法は、従来は患者自身のT細胞を取り出してCAR遺伝子を入れて再び戻すという手順が必要だった。しかし、DDS

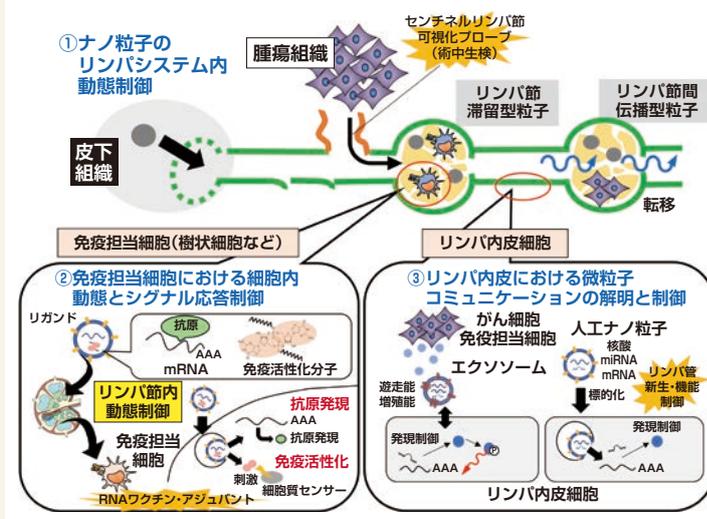
の発展によって体内のT細胞だけに直接、mRNAを届けてCAR遺伝子を発現させることが可能になり、薬を投与するように治療を行う「In Vivo CAR-T療法」が世界的な開発競争となっている。

こうしたDDSのブレイクスルーには、ナノ粒子の製造技術が進み、均一に自動で製造する装置が開発され、手作業が不要になるなどの背景がある。新型コロナウイルスワクチンにもこれらの技術が応用されている。秋田さんもDDS医薬用製剤原料メーカーの日油(東京都渋谷区)と共同で、細胞内で自己分解反応を起こす新素材を開発した。この素材は、脂質ナノ粒子を形成して、細胞内部の環境に合わせて封入した薬物の効率的な送達を可能にした。

mRNAを適切な臓器や細胞に人工的に導入するためには、細胞外で壊れやすい核酸の分子を脂質やポリマーなどの素材で形成したナノ粒子内に閉じ込め、保護した上で細胞内に届ける必要がある。しかし、ナノ粒子が安定しすぎると、封入された核酸が放出されずに機能を発揮できないため、細胞外における安定性と細胞内における崩壊性を兼ね備えた新たな素材の開発が待たれていた。

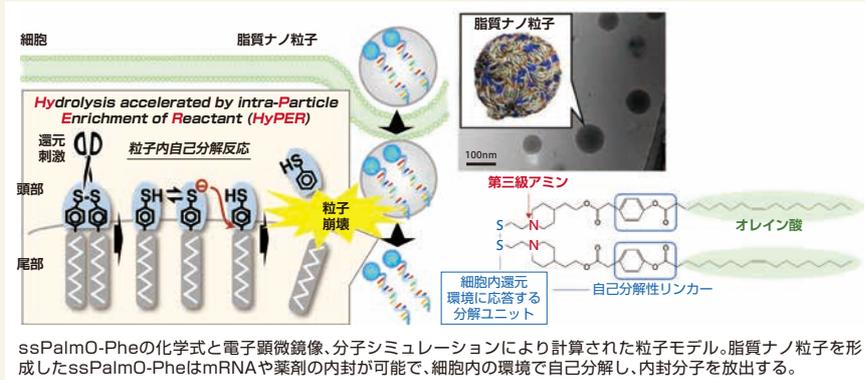
そこで秋田さんは、ナノ粒子用の人工素材「SS-Cleavable^{クレーバブル} pH-Activated Lipid-Like Material (ssPalm)」を提案した。「ssPalmは、細胞内の還元環境で分解されやすいジスルフィド結合に加え、環境に応じてナノ粒子膜の不安定化を引き起こして崩壊へと導く『第3級アミン』という構造を持っています。細胞に取り込まれた後、速やかに崩壊して効率的に細胞の内部へ到達できるのです」。ssPalm分子にフェニルエステル結合を加えて開発したssPalmO-Phe分子が、独自に見いだした粒子内有機反応を引き起こすことによって、細胞内で自発的に崩壊することが明らかになった(図2、3)。

図1 CRESTの3つの柱



リンパという体内の微小環境におけるナノ粒子の動態やRNAワクチンによる免疫制御機構、エクソソームなどの内因性微粒子、DDS製剤中の外因性微粒子を介したリンパ内皮細胞の生体内機能の解析や制御において、ナノ粒子の解析・開発がカギを握る。

図2 人工素材ssPalmO-Pheと脂質ナノ粒子



ssPalmO-Pheの化学式と電子顕微鏡像、分子シミュレーションにより計算された粒子モデル。脂質ナノ粒子を形成したssPalmO-PheはmRNAや薬剤の内封が可能で、細胞内の環境で自己分解し、内封分子を放出する。

mRNAをマウスの静脈内から送達すると、肝臓で高いたんぱく質の発現が認められた。ssPalmのような脂質ナノ粒子を血液中に投与した時には、血液中のたんぱく質がその表面に結合し、肝臓の細胞の受容体に認識されることがわかっている。秋田さんはさらに、ssPalmO-Pheから形成されるナノ粒子の表面を工夫して皮膚に投与することで、リンパ内でも血液中と同様な機構を介してリンパ管内皮細胞を標的化できることを発見した。

リンパ管内皮細胞は、リンパ管を形作るだけでなく、免疫細胞の機能を制御する役割もあることが最近の研究で明らかとなっている。これらの細胞にmRNAなどの核酸を届けることができれば、免疫の制御やリンパ浮腫といった疾患の治療にもつな

がることを期待される。分解性の高いssPalmO-Pheは体内に蓄積されにくく、安全性にも優れている。この技術を応用することにより、特に遺伝子治療や患者の遺伝子情報に合わせて最適な治療法を選択する個別化医療、DNA/RNAワクチン技術の開発を大幅に加速することが望まれている。

ビタミンを使ったRNAワクチン「キラーT細胞」を強く活性

23年9月には「キラーT細胞を活性化するRNAワクチンを創出」というプレスリリースを発表した。ビタミンE構造を含むssPalmを用いて作られた脂質ナノ粒子が、がん治療や感染性疾患に対する治療に重要なキラーT細胞を強力に誘導する性質

を持つことを明らかにした成果だ。「ssPalm分子のバリエーションを増やすために、生体由来の成分に着目し、脂溶性ビタミンであるビタミンAやビタミンEを脂溶性足場構造として採用した分子を開発しています。まだメカニズムはわかりませんが、ビタミンEの足場構造を持つ分子が非常に高い免疫活性化能を発揮することを偶然発見しました」。

RNAワクチンは、病原体の目印となる「抗原」を遺伝子情報としてmRNAに組み込み、生体自身がそれをたんぱ

く質に変換することでワクチン機能が発揮される。ビタミンEを用いた脂質ナノ粒子にmRNAを搭載したRNAワクチンは「キラーT細胞」を非常に強く活性化する。この細胞は、活性化されるとがんや病原体の抗原を殺傷する力を持つが、RNAワクチンがキラーT細胞を活性化する上でどのような細胞が寄与しているかは不明だった。そこで、秋田さんがRNAワクチンを生体内に取り込んで抗原を発現し、キラーT細胞そのものを活性化する免疫細胞の特定にも成功した(図4)。

RNAワクチンはSARS-CoV-2のパンデミックを通して急速な発展を遂げたが、副作用の問題点も顕在化している。秋田さんは、理化学研究所の岡田峰陽チームリーダーと共同研究を進め、RNAワクチンによって細胞性免疫が誘導されるメカニズムの一端を明らかにした。脂質の化学構造による影響や投与後の免疫活性化プロセスが見えてきたことにより、副反応を回避しつつ、目的の免疫応答だけを誘導するRNAワクチン開発の加速が期待される。さらに、免疫応答を起こさずに目的の細胞にたんぱく質を補充するmRNA医薬の創出への貢献も望まれている。

図3 ssPalmO-Pheの構造と粒子内有機反応の機構

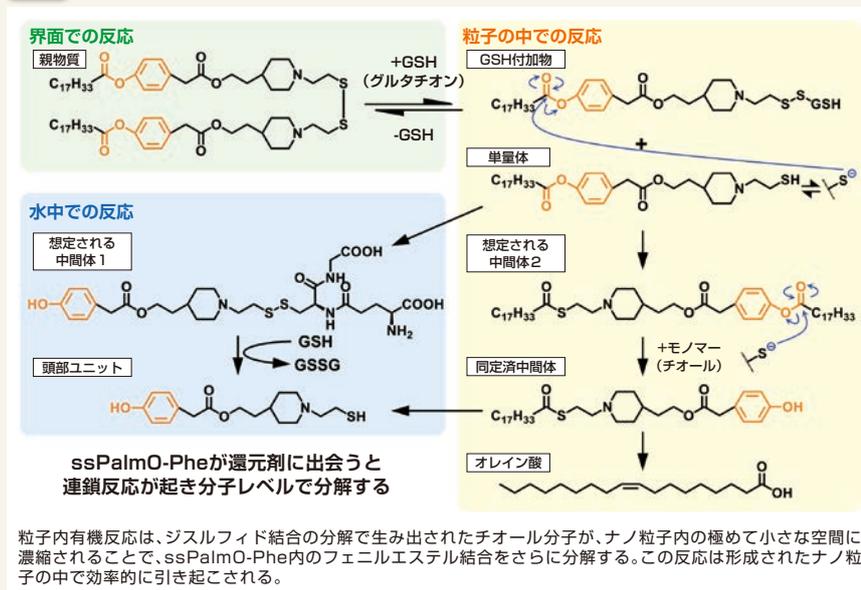


図4 ビタミンE構造を含む脂質ナノ粒子製RNAワクチンのキラーT細胞への抗原提示

ビタミンE型イオン化脂質からなる脂質ナノ粒子(上)に、mRNAを封入したRNAワクチンをマウス生体内で取り込み、リンパ節内の抗原提示の様子を顕微鏡で観察した結果、ワクチン抗原を発現した樹状細胞が、抗原特異的なキラーT細胞と相互作用していることが確認された(下)。

樹状細胞
抗原発現細胞
→ 共局在 (抗原発現樹状細胞)
抗原特異的CD8⁺T細胞

ssPalmE (ssPalmE-P4C2)
ビタミンE (D-α-トコフェロール)

mRNA
脂質ナノ粒子

バー=20μm

レディトゥユーズ Ready-to-Use製剤の開発 誰でもRNA搭載粒子を調製可能

DDSの材料が開発できたら、今度は誰もがそれを使える方法を考えなければいけない。次に取り組んだのは、上記のようなDDS材料を用いたRNA創薬研究を円滑に進めるための技術開発だった。当時は共同研究の申し入れも多く、研究室のスタッフが複数の相手先に粒子を作って送っていたという。「しかし、mRNAは分解性が高いため、実験のスケジュールに合わせて作る必要があります。研究室のスタッフと共に、ユーザー側がmRNA溶液を加えるだけで簡単にmRNAを内封した脂質ナノ粒子を調製できる技術の開発に挑むことになりました」と秋田さんは開発の発端を振り返る。

この、使いたい時に必要に応じてすぐに脂質ナノ粒子を調製できるReady-to-Use製剤の開発技術は、RNA創薬の発展にとっても非常に重要な意味を持つ。RNA創薬は国内外を問わず行われているが、誰もが気軽に参入できるわけではない。治療への有効性が見込まれるたんぱく質やmRNAを見つけて、それをmRNA医薬品として応用できるかを検証したくても、技術的に難しいことが

その一因だ。「そこで、あらかじめ空の粒子を作って、使う人がそこにmRNAを加えるだけで細胞レベルでも動物実験レベルでも使える脂質ナノ粒子を調製できるようになれば、一気に汎用性が高まるのではないかと考えました」。

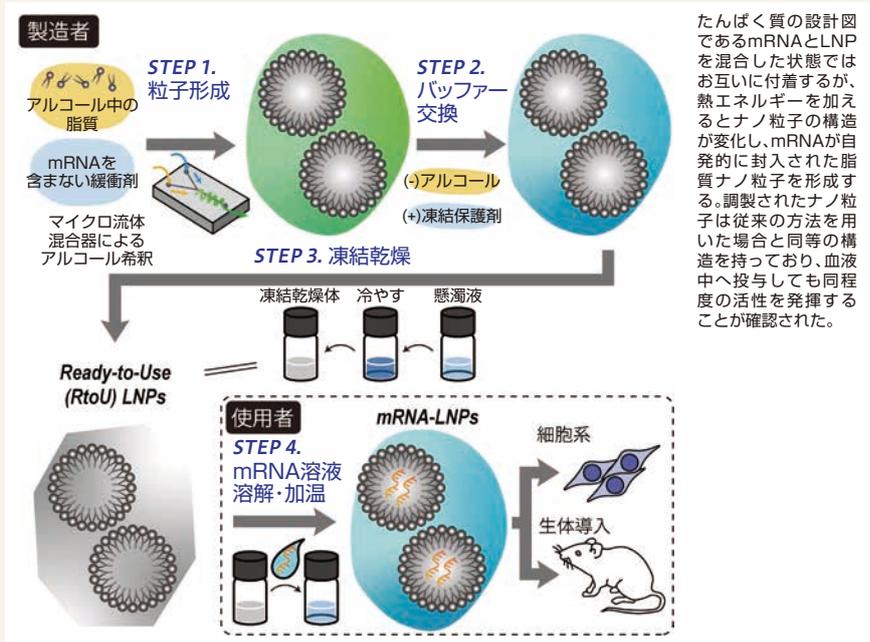
約4年間、粒子を作る過程や凍結乾燥する際の添加剤・濃度などの条件の組み合わせを試行錯誤し、23年2月に日本初の凍結乾燥型のReady-to-Use製剤を発表した(図5)。特別な機器や技術が不要で、温度制御機器があれば誰でも使用可能なので、自分で設計したmRNAの、創薬としての実現可能性を簡便に検証できるようになった。長いmRNAと比較的分子量の低い核酸も同時に搭載し、両者を導入することで達成可能な遺伝子編集にも応用できるという。

患者も研究者も助ける技術を残り1年でロードマップ作り

これまで「人に役立つこと」を追求してきたという秋田さん。研究を進める中で、患者さんを直接助けることだけでなく、DDSの技術を介して異分野の研究者をサポートすることも重要だと考えている。Ready-to-Use製剤の開発もその一例で、RNA創薬の畑で競争するのではなく、日本のRNA創薬研究に役立つ情報を発信し、ツールの開発をしていきたいという。企業や研究者がツールを活用し、創薬研究をすれば、結果的に患者さんを助けることにつながる。「この流れがとても大事だということを最近、強く感じるようになりました。DDSはそれができる分野だと思うので、今後も大切にしていきたいです」。

実際にReady-to-Use製剤を利用した研究者から成果報告を聞くうちに課題が見え、次のアイデアが生まれた。新たな使い方の提案もしやすくなり、秋田さん自身の考えも大きく変わったという。一方でDDS全体の現在の課題として、細胞や臓器の標

図5 Ready-to-Use型LNP



的化技術が未熟であることを挙げています。アイデアは昔からあるものの、ナノ粒子を用いたDDS技術ではいまだに実用化されていない。血中投与型の脂質ナノ粒子では、投与されたものの多くが肝臓に集まってしまうため、新薬の臨床試験も肝臓を標的にしたものがばかりだ。肝臓以外の臓器や細胞を標的にできれば、その用途を劇的に拡張できるはずである。

DDS分野のみならず、現在の創薬研究は変化が速い分野である。そのため秋田さんは、中長期的な研究に

加えて、激しく移り変わる創薬シーズに自らの技術をいかに柔軟に応用できるか、短期的なビジョンを持った研究の必要性も感じている。「CRESTにおける5年間の研究期間に非常に助けられました。追加でいただいた残り1年で、やり残した自己免疫疾患の治療効果に関する研究結果をまとめ、CRESTでの成果と次のロードマップをまとめていきたいと思います」と秋田さんは今後の意気込みを語っている。

(TEXT: 吉本直子、PHOTO: 楠聖子)

