

26P-am03S

ヘリックス相互作用認識を利用したエクソソームの標的受容体活性化

○植野 菜摘^{1,2}, 片山 未来^{1,2}, 野口 公輔^{1,2}, 中瀬 朋夏³, ペイリー小林 菜穂子^{4,5}, 吉田 徹彦^{4,5}, 藤井 郁雄², 二木 史朗⁶, 中瀬 生彦¹ (¹阪府大ナノ, ²阪府大理, ³武庫女大薬, ⁴慶應大先端研, ⁵東亜合成先端科学, ⁶京大化研)

【目的】生体を構成する殆ど全ての細胞から分泌されるエクソソームは、脂質二重膜で構成された小胞であり、薬学的な観点から (1) 自己エクソソームを用いる場合は免疫原性にならない、(2) 毒性がない、(3) 細胞間情報伝達経路の利用、(4) 天然および合成薬物の内包が可能等の優位点から次世代の薬物送達ツールとして大きく期待されている。本研究では、新たにヘリックス相互作用認識を利用したエクソソームの受容体標的と細胞内導入に関する技術開発を目的としている。我々は既にコイルドコイルを形成するヘリックスペプチド配列(E3/K4)を用いた人工受容体活性化技術の開発に成功しており[1]、さらに本技術を薬物送達に応用することで、エクソソームが細胞膜表面でヘリックス配列標識受容体を認識・結合し、受容体を活性化することで効果的に細胞内へ取り込ませることを狙った[2]。

【方法・結果】E3 ペプチドを細胞外ドメインに融合させた EGFR 発現細胞 (E3-EGFR) と K4 ペプチドを修飾させたエクソソームを用い、これらのペプチドのヘリックス相互作用で引き起こされる受容体活性化とエクソソームの細胞内移行について検討した。蛍光標識したデキストランを内包させたエクソソームを用いて細胞内移行量を測定したところ、K4 ペプチドを修飾していないエクソソームや E3-EGFR を発現していない細胞を用いた場合に比べ、E3-EGFR 発現細胞での K4 ペプチド修飾エクソソームの細胞内移行量が顕著に上昇することが明らかとなった[2]。またリボソーム不活化タンパク質であるサポリンを内包させたエクソソームを細胞内に取り込ませることで抗がん活性が増強することも示された[2]。

[1] Nakase, I., *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 7464–7467 (2012), [2] Nakase, I., Ueno, N., *et al.*, *Chem. Commun. in press.*