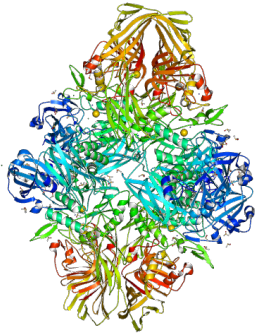


# ポリフェノール構造分子を基盤とした薬物送達システムによる細胞質移行の促進と新規バイオ医薬品の開発

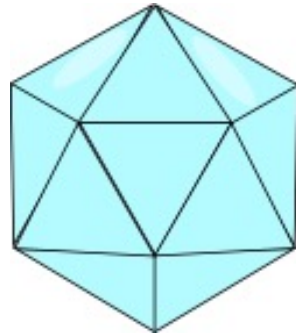
東京工業大学 科学技術創成研究院  
化学生命科学研究所  
助教 本田 雄士

# バイオ技術を基盤とした治療物質は 難治性疾患の治療薬として期待

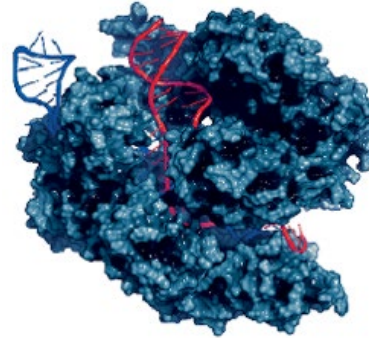
生理活性  
タンパク質



ウイルス  
・ベクター



核酸複合体



抗体

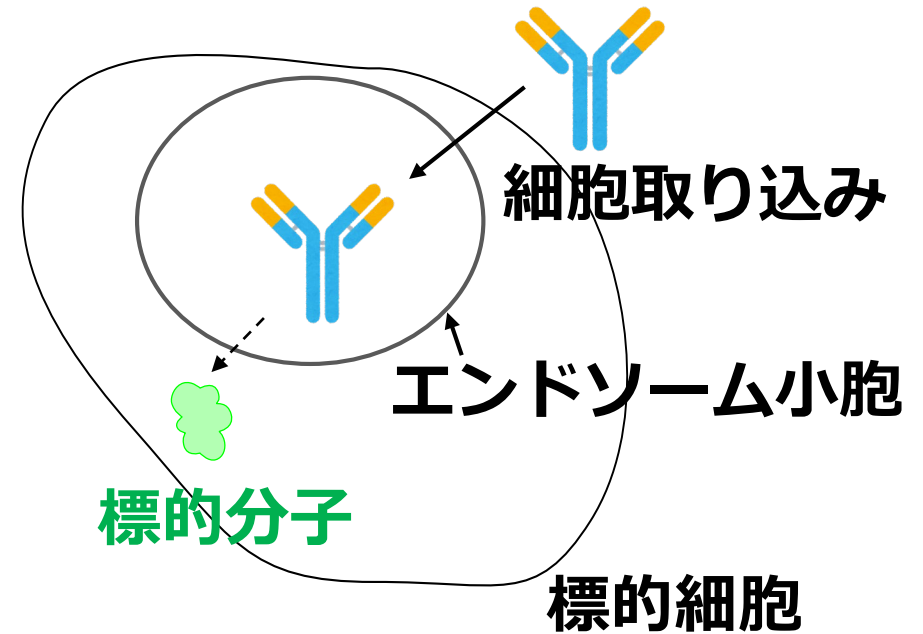
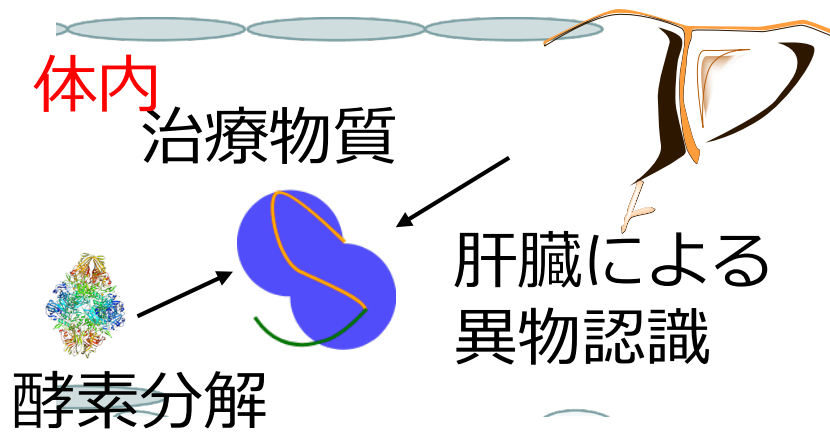


難治性疾患に効果を示す治療物質が開発されている  
一方で課題も存在

# バイオ技術を基盤とした治療物質は 疾病箇所まで届かず、活性が制限

## ①体内での分解・非特異的な集積

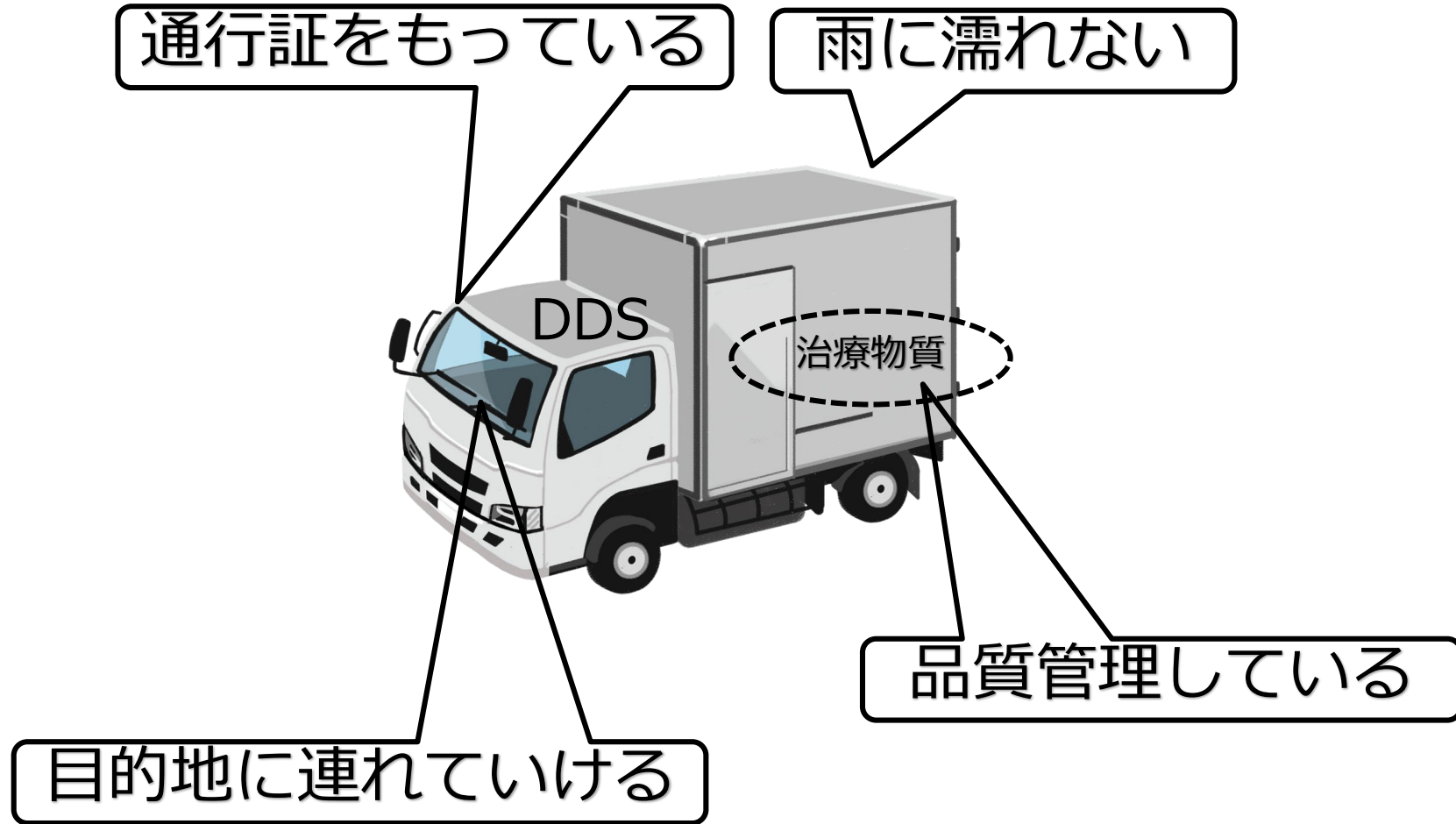
- ・ 標的分子と結合できない



- ・ 疾病箇所の目的部分へ効率的に届けることが困難
- ・ 副作用も誘発する可能性有

# ドラッグデリバリーシステム（DDS）で 課題解決を画策

- 中身の物質を目的の場所に届かせるためのシステム

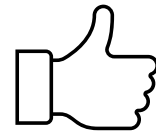
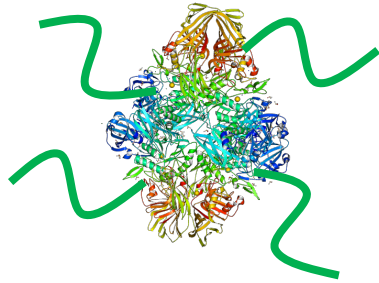


- DDS技術によって、疾病箇所への集積と活性を上げ、  
少量の投与での治療実現

# ドラッグデリバリーシステム (DDS) で 課題解決を画策

## DDSの現状とその課題

### ・ PEG化タンパク質



酵素分解を抑制し、血中安定化向上

#### 課題

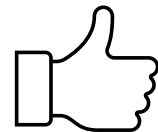
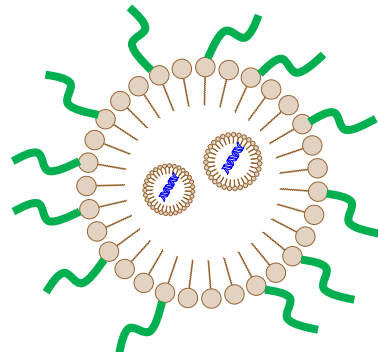
- ・ 化学修飾による活性低下
- ・ PEGの導入効率が悪く、効率的な合成が困難



Benjamin Leader, et al, 2008,  
NATURE REVIEWS drug discovery, 7, 21-40(2008)

### ・ 中空型ナノカプセル

#### 脂質ナノ粒子(LNP)



化学修飾を用いずに内包可能

#### 課題

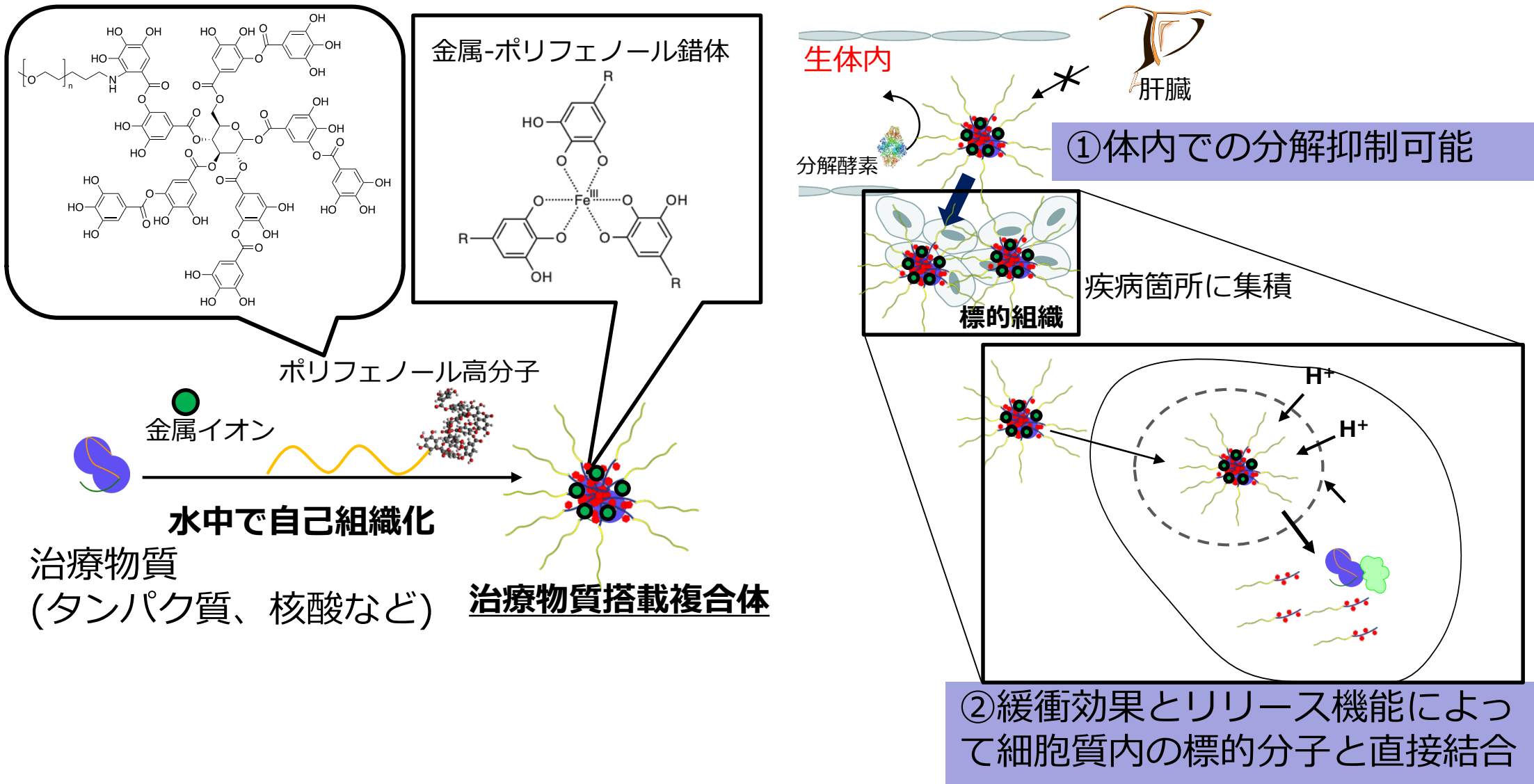
- ・ 肝臓以外への集積が困難
- ・ 有機溶媒を用いる複雑な調製
- ・ 高額なライセンス料(海外企業特許保有)



Y. Liu et al. / Advanced Drug Delivery Reviews 90 24-39, (2015)

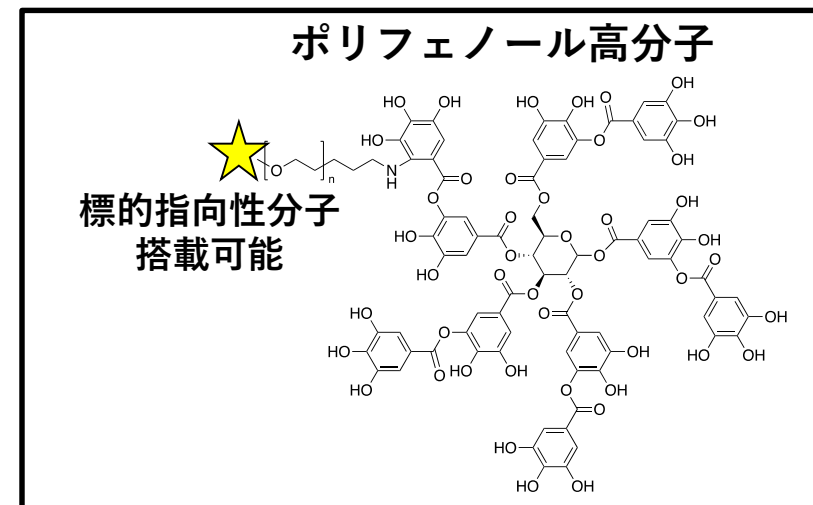
# 細胞内標的に直接命中する新技術で、 問題を解決する

## 金属-ポリフェノール錯体(MPN)を基盤としたシーズ技術開発



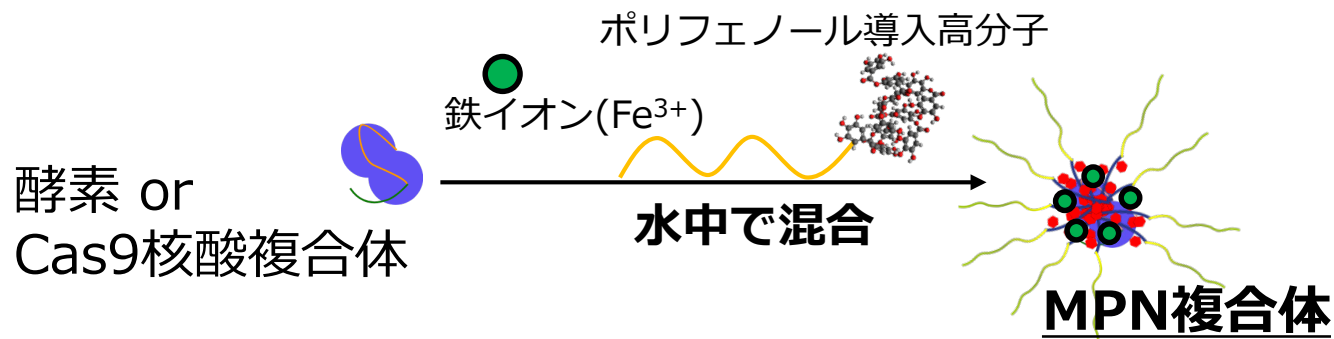
# 既存のDDS技術の問題点を解決する プラットフォーム技術

- 体内での治療分子の分解を抑制しつつ、  
標的分子との結合を可能にする(活性が向上)
- 高分子の構造を変えることで、届け先の組織を変更可能  
(様々な疾病の治療が可能)

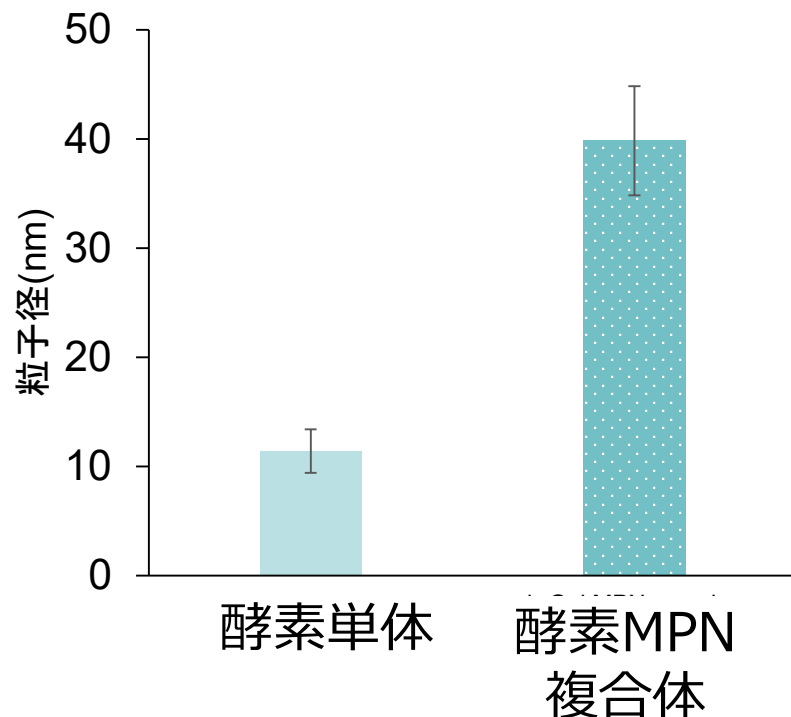


- 水溶液中で混合するだけで複合体が形成可能  
(有機溶媒フリー)

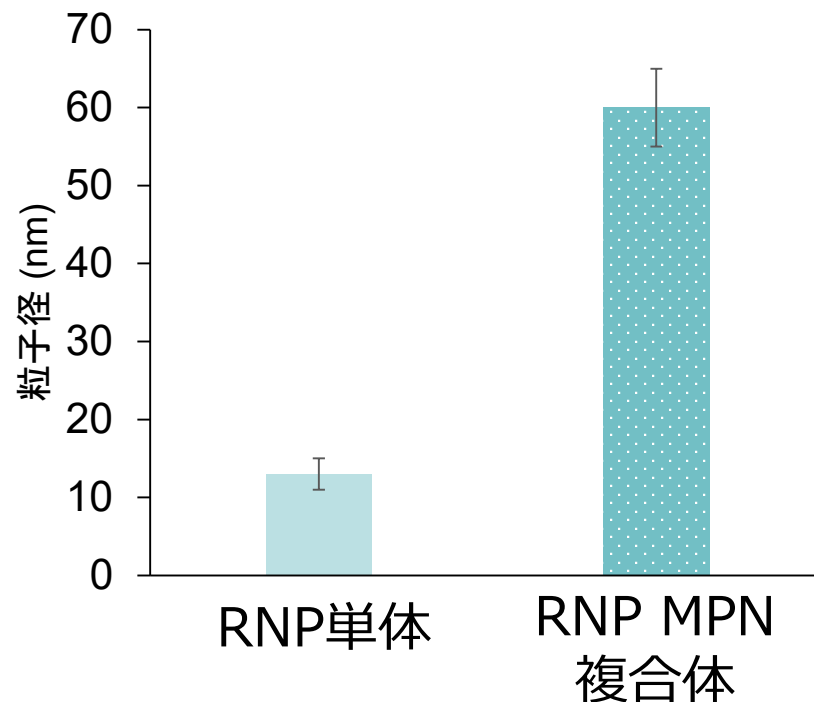
# MPN複合体は、様々な分子を搭載可能



## 酵素MPN複合体

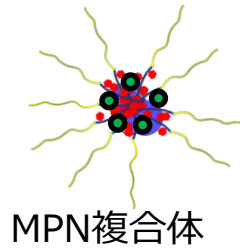


## 核酸複合体 MPN複合体





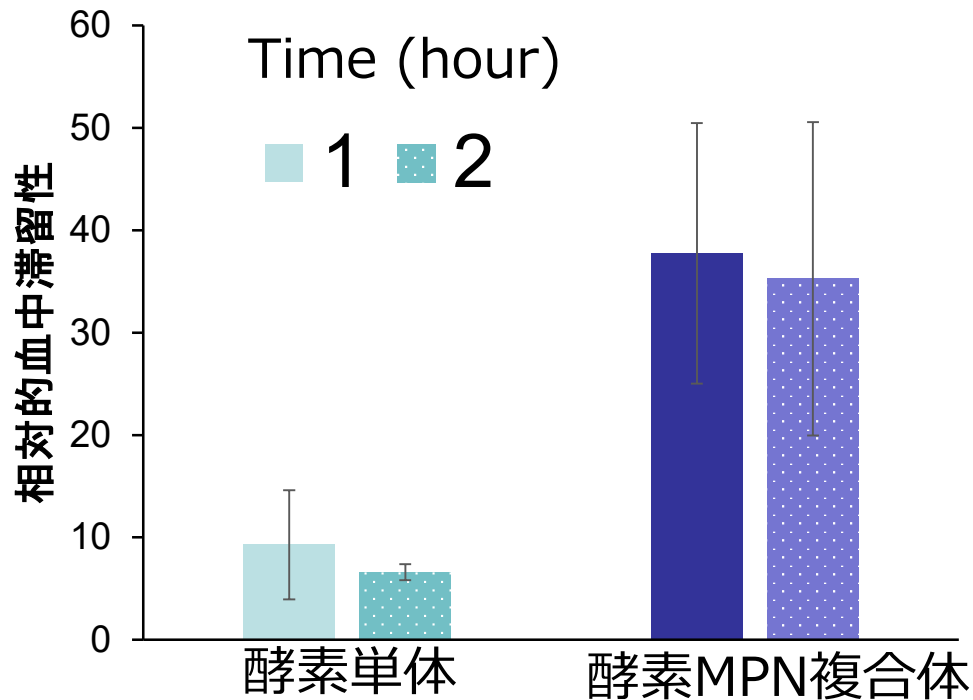
# MPN複合体によって、搭載分子の体内動態が向上



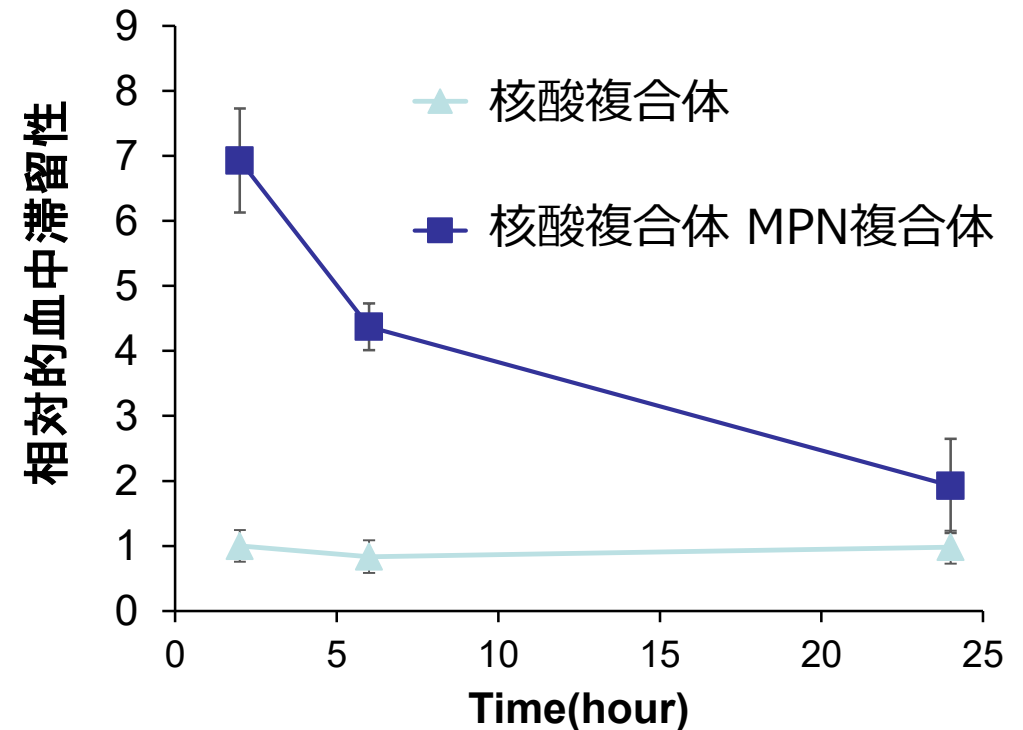
サンプルをマウスに静脈内投与して  
血中滞留性を測定

## 血中滞留性

### 酵素MPN複合体

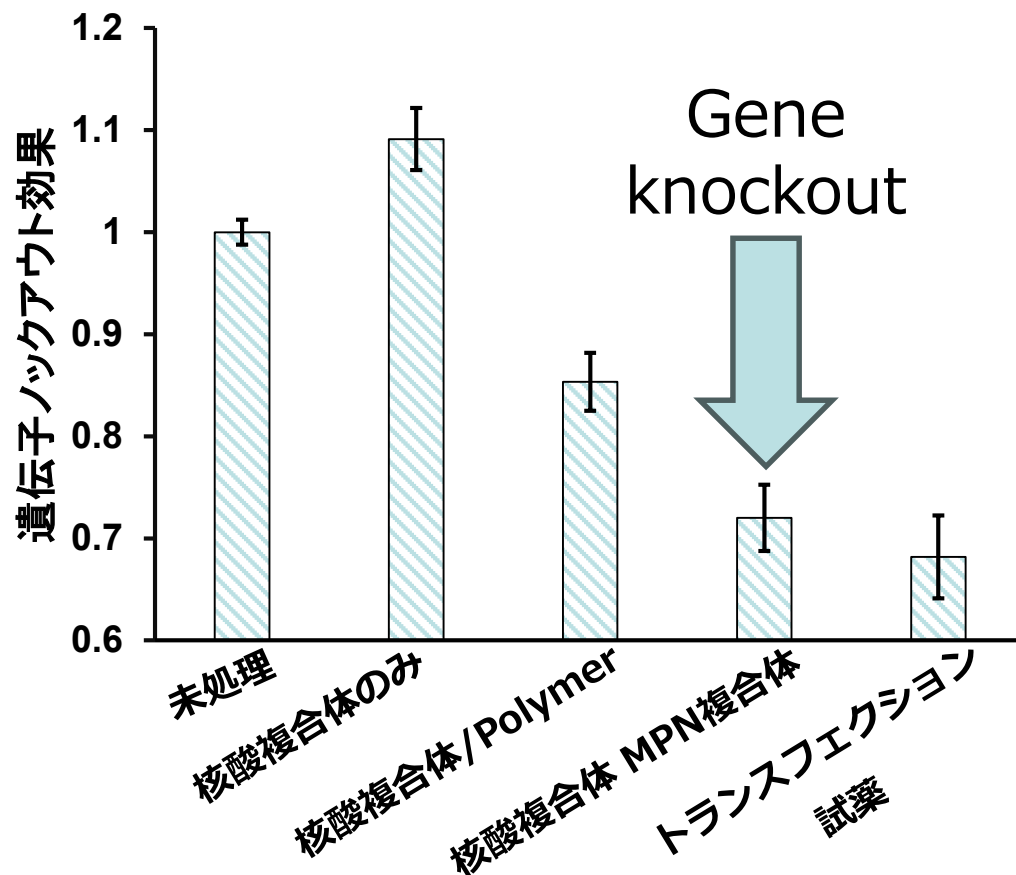


### 核酸複合体 MPN複合体



## ゲノム編集可能な核酸複合体を搭載させたMPN複合体の機能評価実施

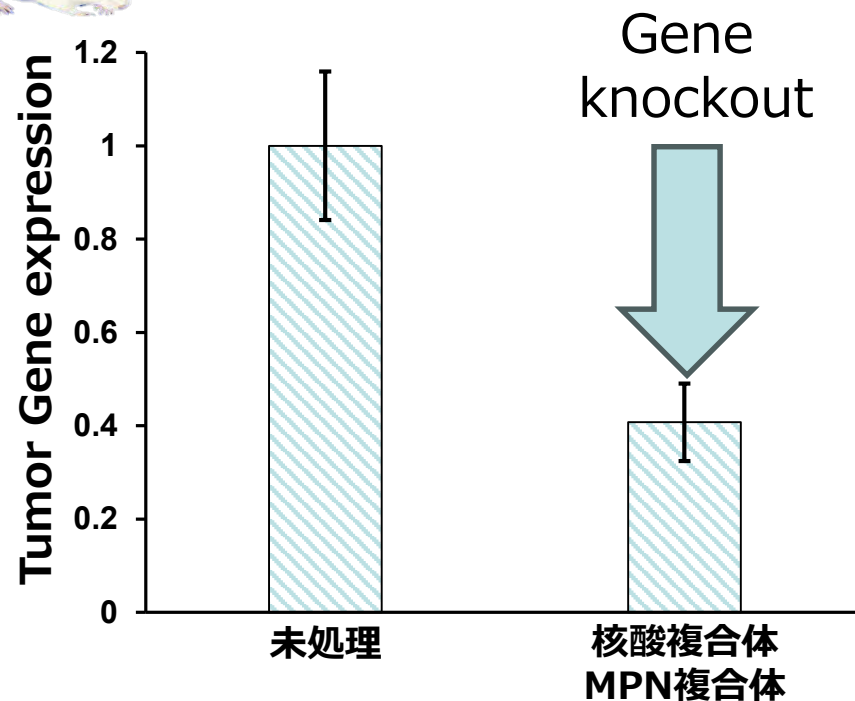
### 細胞実験(乳がん細胞)



### 動物実験(乳がん細胞)

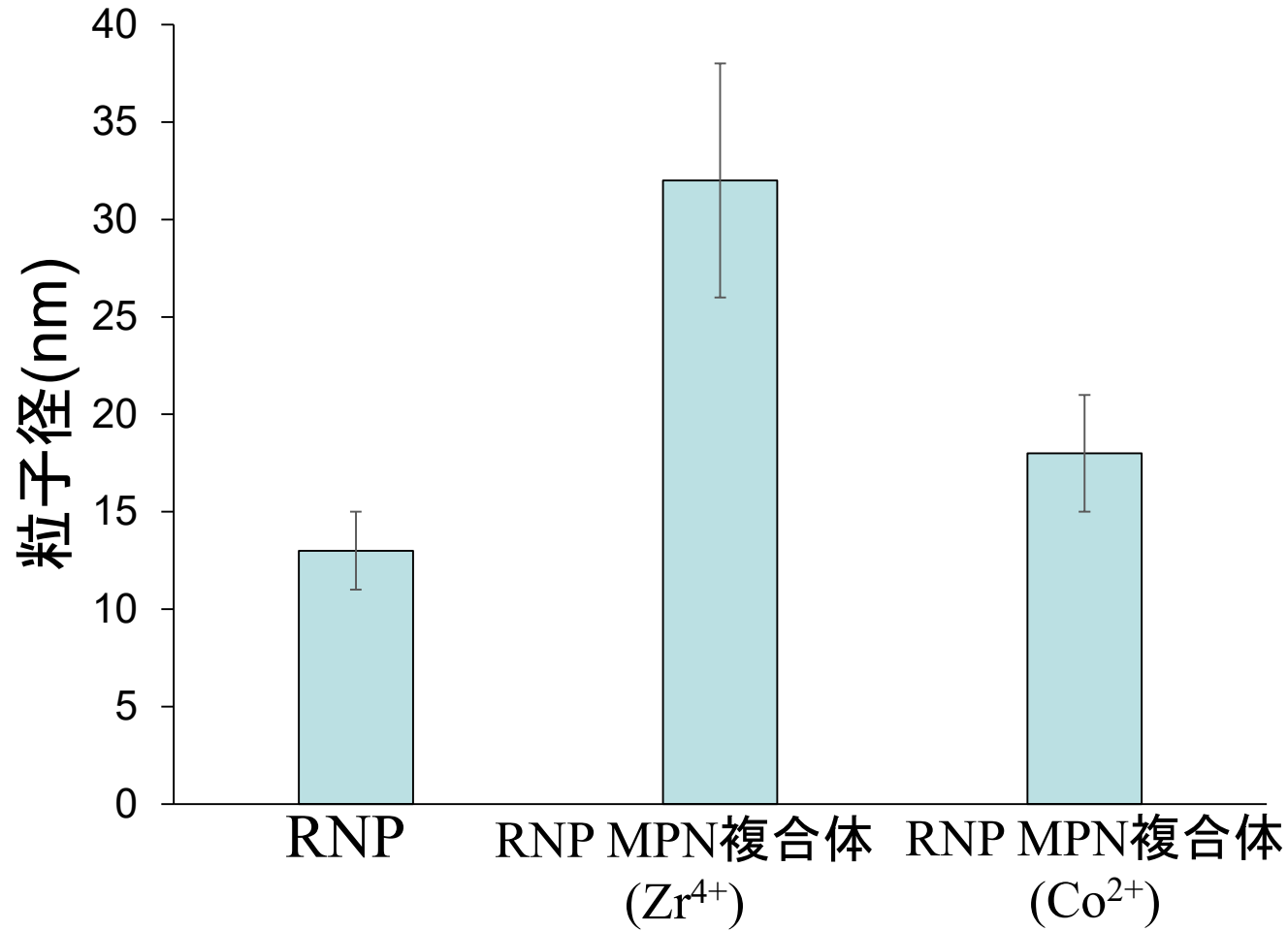


乳がん細胞を皮下移植したマウスにサンプルを静脈内投与し、遺伝子ノックアウトを測定

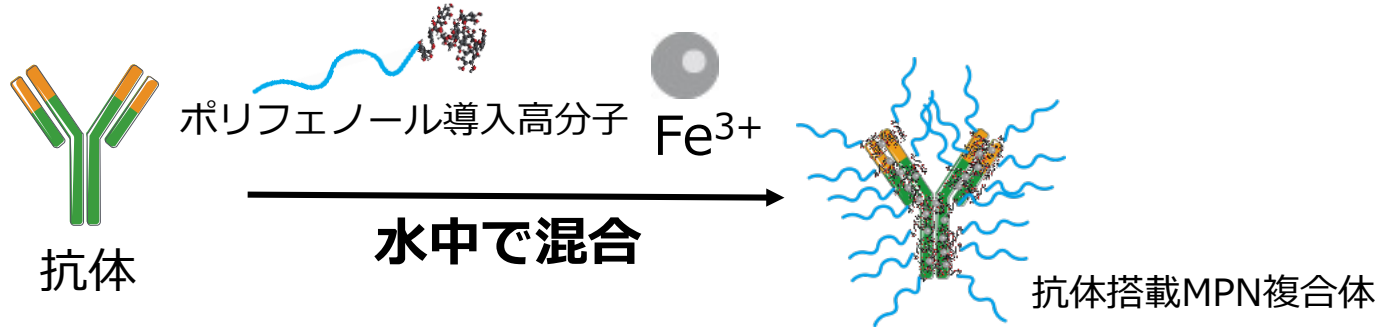


核酸複合体を複合体に搭載させることで、細胞実験・動物実験の両方で遺伝子ノックアウト効率が向上

# 様々な金属イオンでMPN複合体形成可能

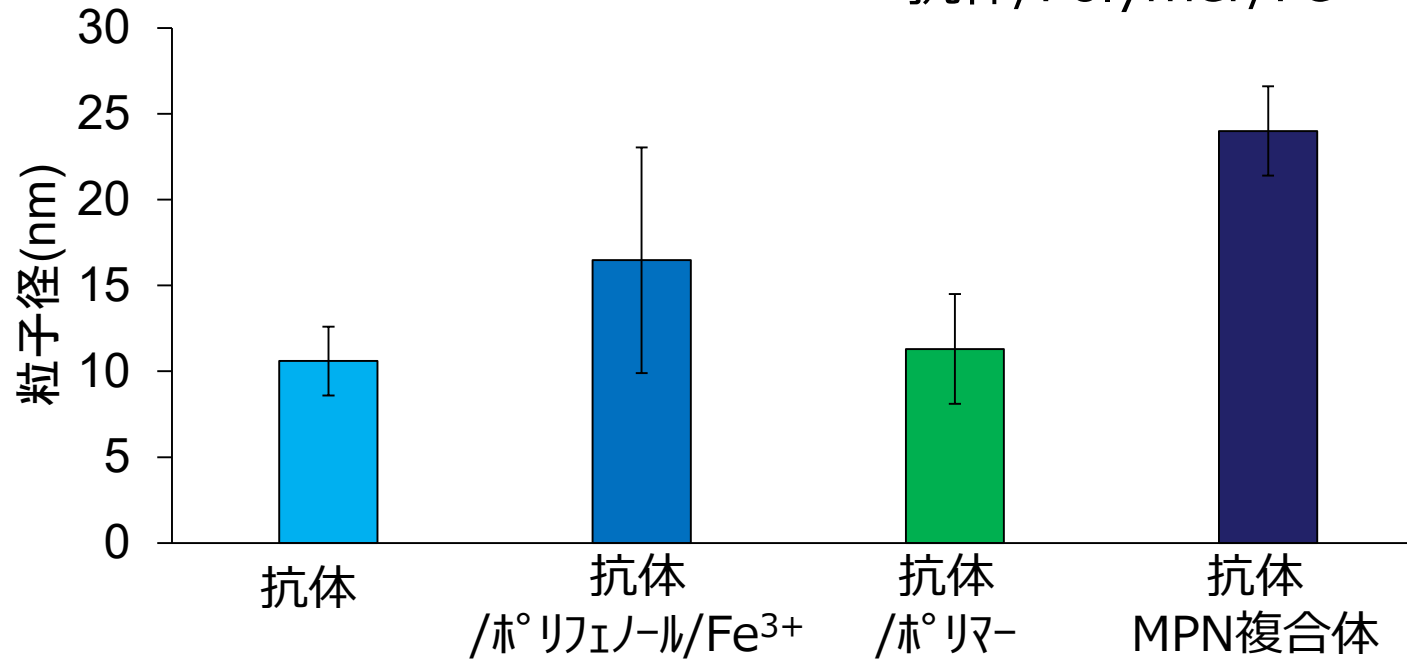


# 抗体もMPN複合体に搭載可能



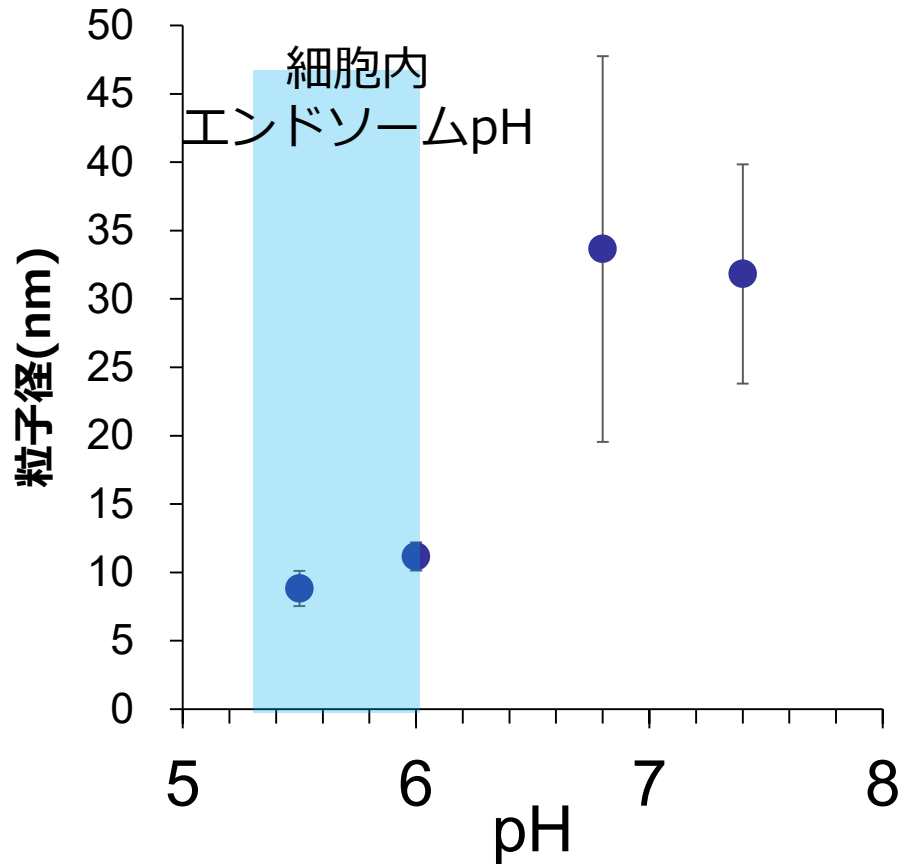
## 蛍光分光相関法による粒子径測定

抗体/Polymer/Fe<sup>3+</sup> = 1/25/80

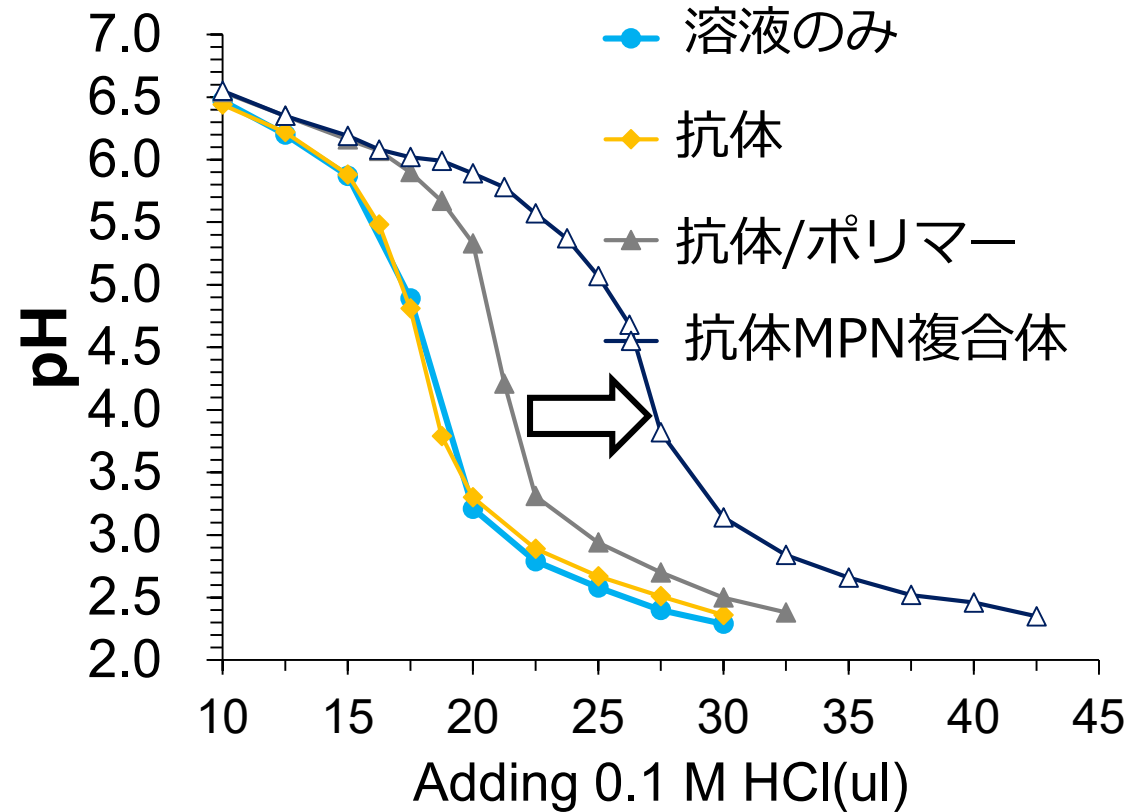


粒子表面電位 (mV)			
抗体	抗体 / ポリフェノール / Fe <sup>3+</sup>	抗体 / ポリマー	抗体MPN複合体
-16.11	-9.14	-8.51	-7.01

## 抗体MPN複合体のpH応答性



## MPN複合体の緩衝効果

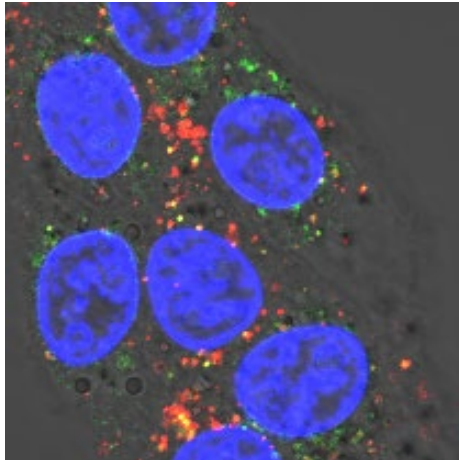


# MPN複合体は細胞質への移行と抗原認識 機能を示す

細胞核と結合する核認識抗体を用いて評価を実施  
(細胞: 乳がん細胞)

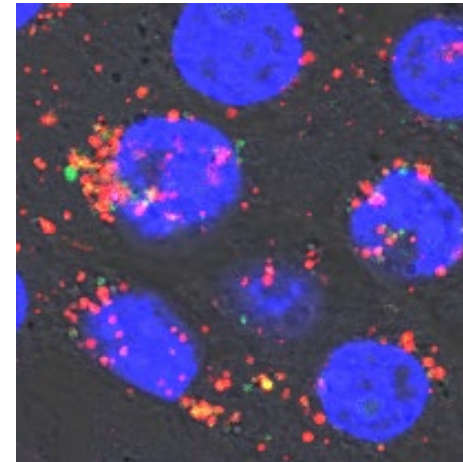
- 共焦点顕微鏡画像 (細胞核/エンドソーム/抗体)

核認識抗体  
単独



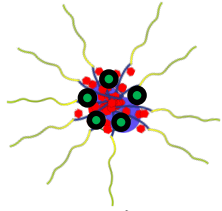
エンドソーム  
と共在(黄色)

核認識抗体  
MPN複合体



抗体(赤)が  
核(青)と結合

# MPN複合体は腫瘍集積性を示す

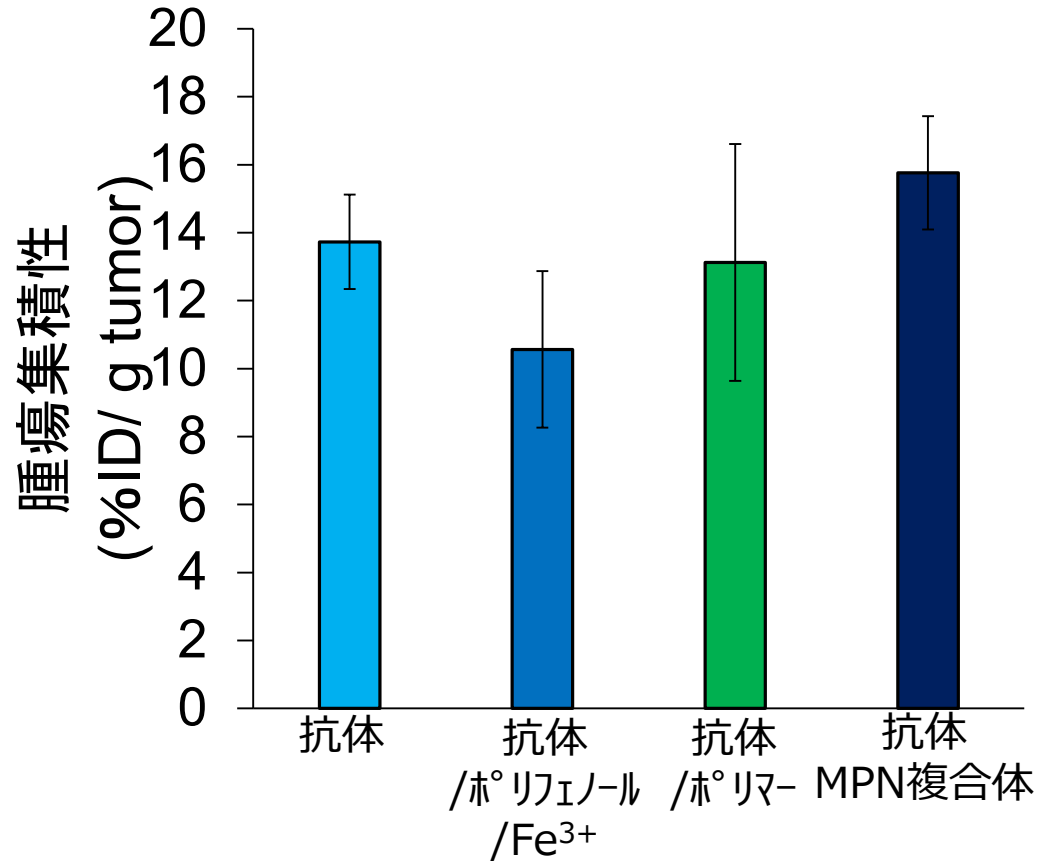


MPN複合体

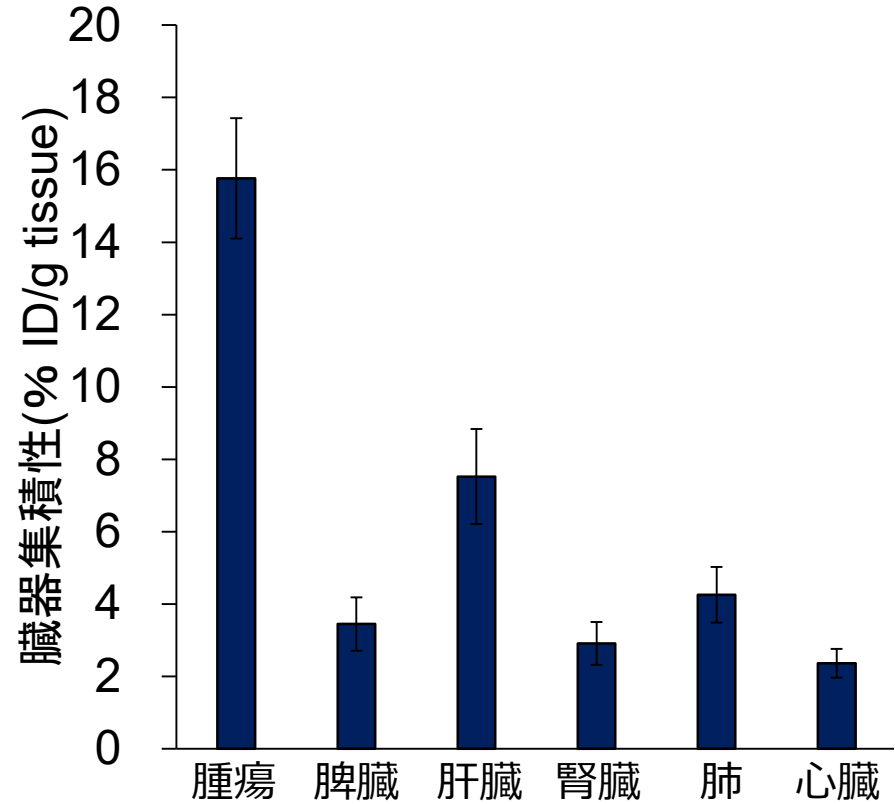


サンプルを腫瘍皮下移植マウスに  
静脈内投与して臓器集積性を評価

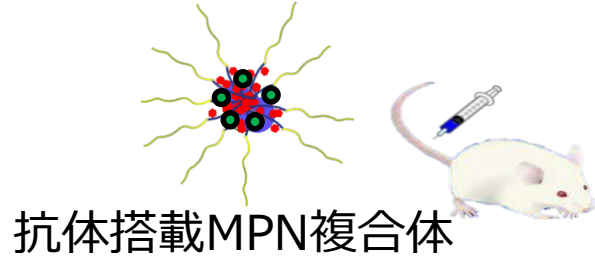
## 腫瘍集積性



## MPN複合体の臓器集積性



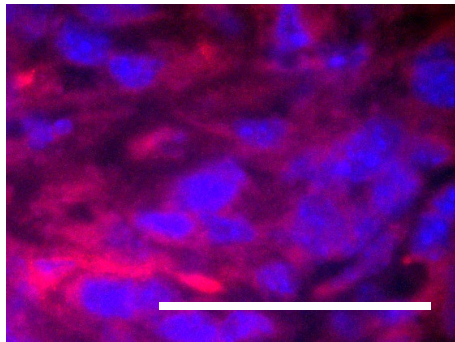
# 生体内でも腫瘍細胞の抗原認識能を示す



サンプルを腫瘍皮下移植マウスに  
静脈内投与して腫瘍細胞内の抗体局在を評価

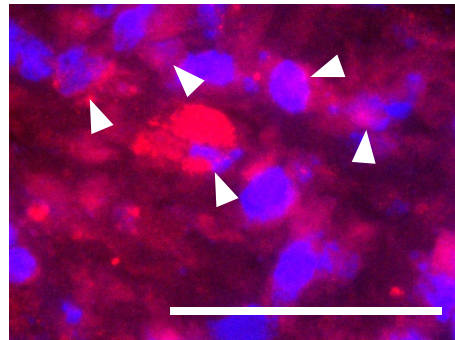
## 腫瘍内分布(細胞核/抗体)

核認識抗体単独



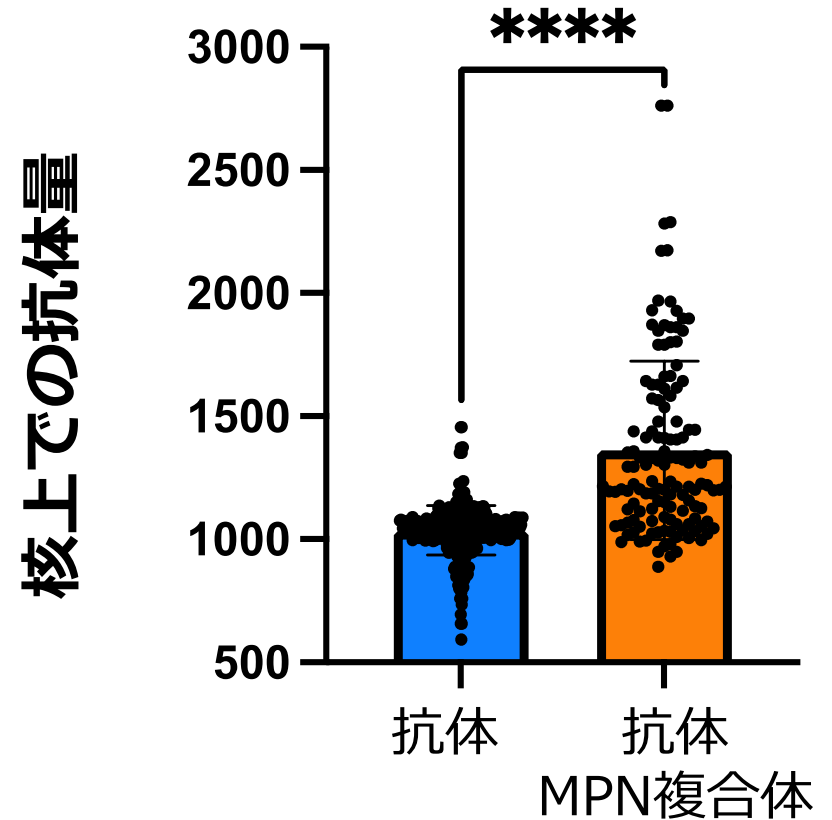
核との共在なし

核認識抗体  
MPN複合体



核と共在

抗体と核の共在効率





# MPN複合体は治療用抗体の抗腫瘍効果を 増強

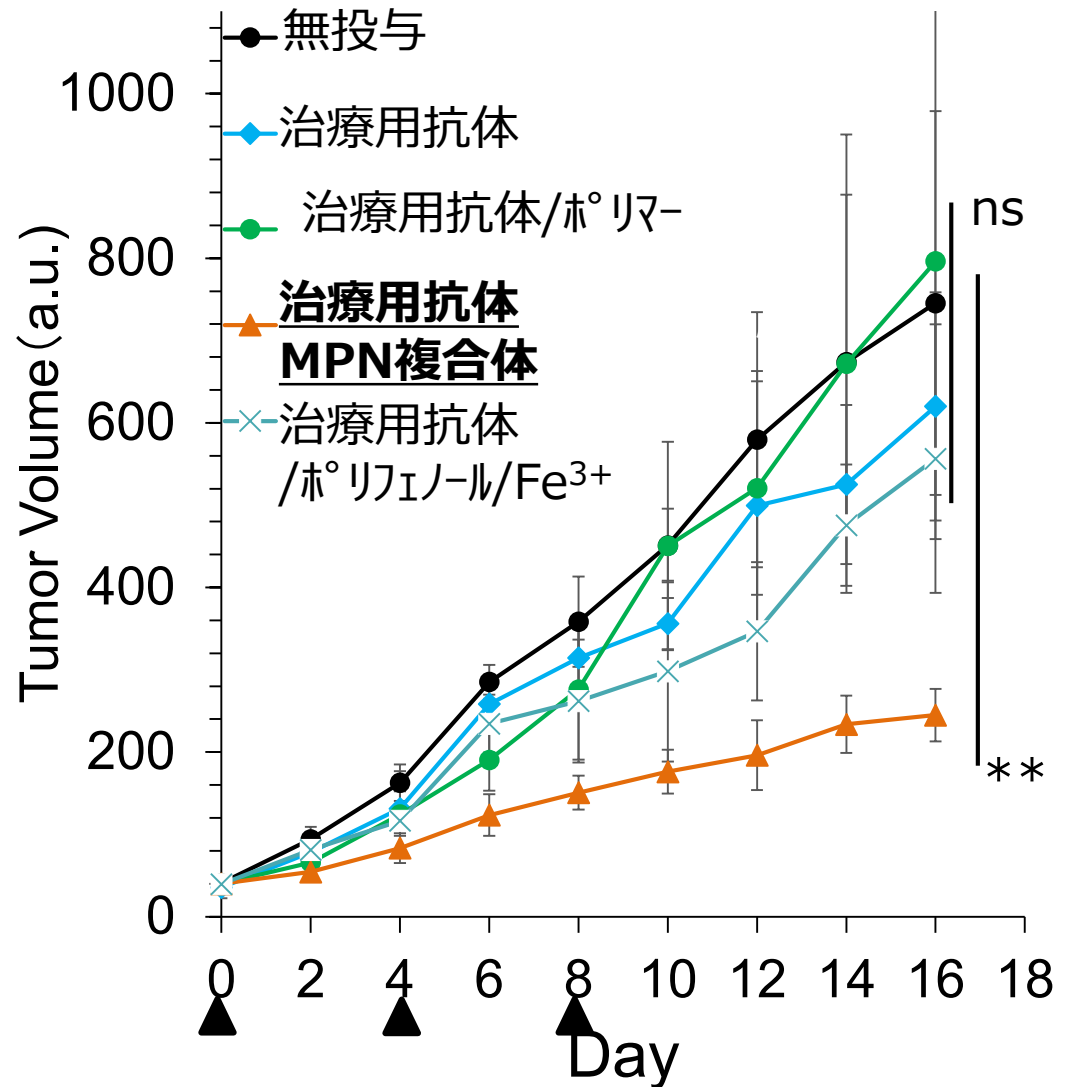
がん細胞内抗原を認識する  
治療用抗体をMPN複合体に搭載



乳がん細胞(4T1)  
皮下移植マウス

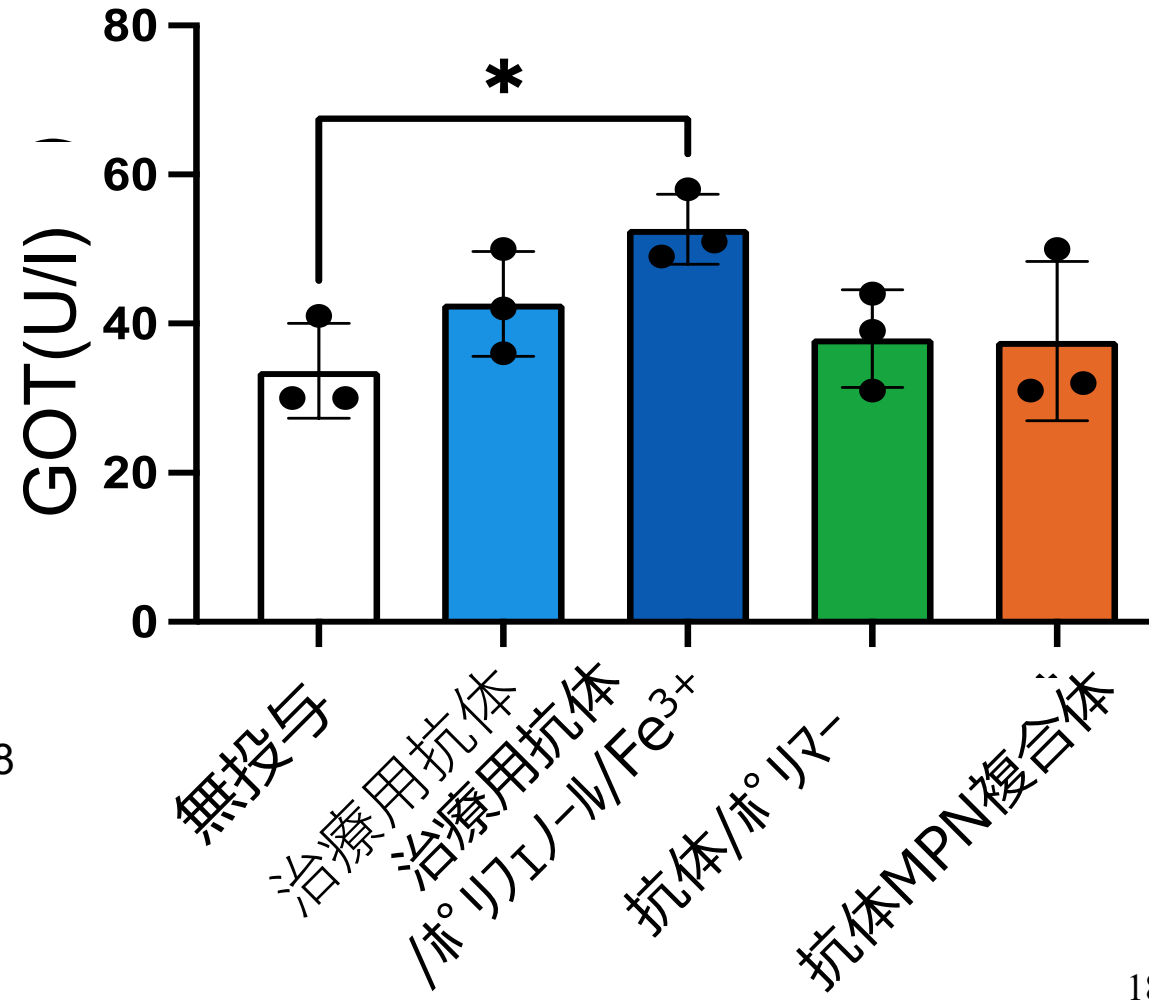
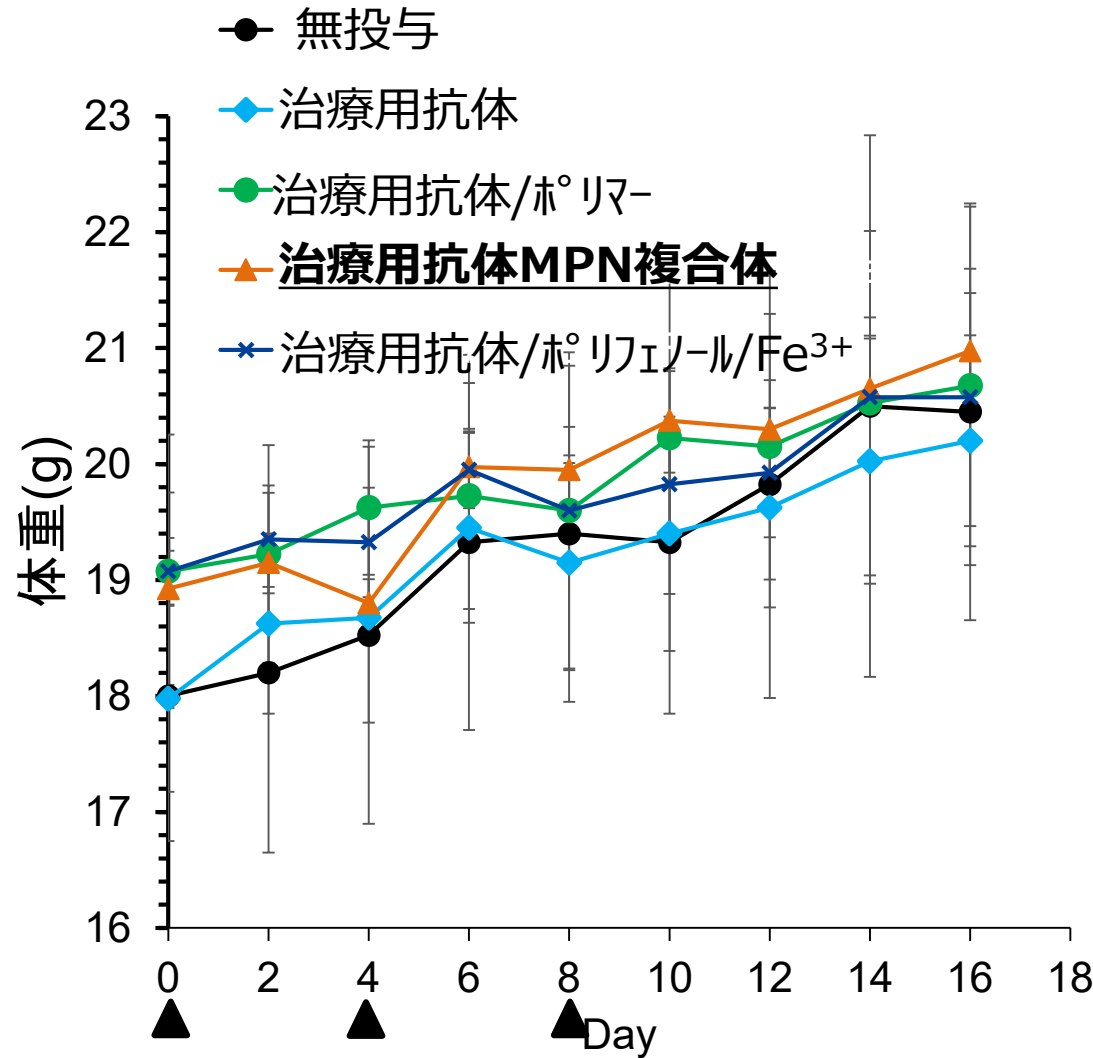
マウスにサンプルを3回投与して、  
抗腫瘍効果と毒性を検討

## 抗腫瘍効果



## 体重変化

## 肝臓毒性評価

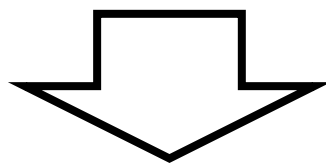


# 既存技術に対する優位性を示している

DDS技術	構成成分	粒子サイズ	組織標的性	活性低下	免疫原性
高分子修飾	生体適合性 高分子	30 nm前後	なし	懸念あり (高分子修飾 による影響)	ほとんどなし
脂質ナノ粒子 (LNP)	複数の脂質 (3種類以上)	100 nm前後	ほとんどが 肝臓に集積	懸念あり (標的細胞内で リリースできない)	あり
本申請課題 (MPN複合 体)	TA +精密合成 高分子	30 nm前後	組織の標的化可能 (腫瘍、肝実質、炎 症筋肉、腎臓など)	懸念なし (標的細胞の 細胞質で リリース)	ほとんどなし

## 実用化に向けた課題として、治療標的の決定 が挙げられる

- 既存のDDS技術では標的化できない組織  
および治療できない疾病を見出し、本技術  
を用いた治療戦略を構築する



MPN複合体に内包する治療分子の選定と、  
組織を特異的に標的化する機能の付与を実施

# 企業への期待

- 会社で保有しているが、動態の問題で活性が制限されているモダリティを提供していただくこと
- 共同で新薬の探索を実施すること

# 企業への貢献、PRポイント

- 本技術は様々なモダリティを搭載可能であるため、あらゆる疾患治療薬に応用することが可能である。
- 本技術をベースとしたスタートアップを起業することを検討しています。

# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 生体分子送達システム
- 出願番号 : 特願2024-018594
- 出願人 : 東京工業大学
- 発明者 : 本田雄士、西山伸宏、  
黄若言、原口陽菜

# お問い合わせ先

東京工業大学

研究・産学連携本部 知的財産部門

TEL 03-5734-2445

FAX 03-5734-2482

e-mail [sangaku@sangaku.titech.ac.jp](mailto:sangaku@sangaku.titech.ac.jp)