



総合トップ &gt; 医薬・医療 &gt; 北九州市立大櫻井氏、「β1,3-グルカンは免疫系細胞特異的な送達技術。核酸をはじめ様々な物質を運ぶプラットフォームにしたい」

検索

## 北九州市立大櫻井氏、「β1,3-グルカンは免疫系細胞特異的な送達技術。核酸をはじめ様々な物質を運ぶプラットフォームにしたい」

2015年4月20日 00:00

加藤勇治

Twitter

いいね!

過去に抗癌剤として長年販売されていたβ1,3-グルカン（シゾフィラン）を核酸医薬をデリバリーするツールとして活用しようと研究を進めているのが北九州市立大学国際環境工学部教授の櫻井和朗氏だ。櫻井氏は、「免疫系細胞などに特異的な薬物送達技術（DDS）になる」と期待する。CpGと組み合わせワクチンアジュバントに活用するための開発が進む一方で、siRNAのDDSとして米NapaJen社によって国内外の企業と交渉が進んでいる。これまでの経緯と今後の展開について櫻井氏に聞いた。



画像のクリックで拡大表示

—β1,3-グルカンの研究を始めた経緯を教えてください。

「およそ30年前、当時の台糖がスエヒロタケの成分を絞り込み、β1,3-グルカンに免疫賦活作用があることを見だし、私が所属していた大学の工学系研究室にこの多糖の分析の依頼があった。そのとき1年間、この多糖の特性評価に関わった。その後、私は企業に勤務していたが、あるときペプチド医薬のソロ薬の開発やインスリンの経口剤の研究をテーマとして持った。その後、様々な経緯があったが、九州大学教授の新海征治氏のプロジェクトに参画する機会を得た。新海氏は多糖に関する研究テーマを検討しており、その際、昔を思い出してβ1,3-グルカンを提案したのが研究の始まりだ」

「研究を始めた当時、台糖は三井製糖と合併していたが、三井製糖にβ1,3-グルカンのサンプル提供を求めたところ、分子標的薬などに押されていたシゾフィラン（β1,3-グルカン）の新しい用途を考えることに賛同を得て提供を受けた」

「最初は蛋白質を内包化することを検討していたが、なかなかうまくいかなかった。あるとき、冷蔵庫に残っていたDNAを混ぜたところ、今まで見たことがないDNAの構造が見え、複合体を作っていることが推測された。その頃、核酸医薬が話題となっていた時期で、DDSになる可能性があると考え、さらに研究を進めることとした」

「同時期、英国からβ1,3-グルカンの受容体が報告された。dectin-1というレクチンで、樹状細胞に存在することが示された。その後、我々はdectin-1への結合を介してエンドサイトーシスで細胞内に取り込まれており、その後、細胞質に移行していることも確認している。これによって、β1,3-グルカンを wield すれば免疫系を制御できるツールになるのではないかと考えた。ある学会で、β1,3-グルカンに免疫賦活作用があるCpGのデリバリーツールになり得ると発表したところ、会場に医薬基盤技術研究所アジュバント開発プロジェクトリーダーの石井健氏がいて、議論となった。石井氏はCpGのデリバリーツールを探していた頃で、それが石井氏と共同研究を開始したきっかけだ」

—どんな議論をしたのか。

「石井氏には、DDSと言っても、ただ混ぜてできましたというだけではいけないと指摘されたし、私自身も医薬品にするならば物質の特性をはっきりと数値化する必要があると考えていた。医薬品として承認申請するには、例えば3回作って3回とも同じものが生産できることを証明しなければならない。そこで石井氏らと共に参画したCRESTのプロジェクトでは、例えばSPring-8などを活用し、徹底的に複合体の特性を評価した」

「β1,3-グルカンは、3本の糖鎖がらせん状に1つの鎖を作る三量体だ。これをdenatureし、renatureする際に1本鎖DNAであるpolyAやpolyCを混ぜておくと、この核酸が多糖の鎖に取り込まれる。ちょうど3本のうち1本が1本鎖DNAに置き換わるイメージだ。このよ

▶ 日経バイオテクについて

▶ 購読・メルマガお申し込み

お知らせ

- ▶ 『日経バイオテク』最新号・4月13日号目次
- ▶ 書籍「世界最高のバイオテク企業」4/27発行
- ▶ 機能性食品版、環境・農業版 サービス終了のお知らせ
- ▶ 4月新刊と料金改定のお知らせ
- ▶ 書籍「日経バイオ年鑑2015」好評発売中
- ▶ 書籍「薬づくりの真実」好評発売中！

ART OR SCIENCE ?



ゲノムDNA分解度の客観的な評価を

DIN (DNA Integrity Number)

Agilent 2200  
TapeStation System

Agilent Technologies

日経バイオテクONLINEアクセスランキング

	昨日	週間	月間
1位	日経バイオテク4月13日号「パイプライン研究」、関節リウマチ治療薬（低分子化合...		
2位	日経バイオテク9月15日号「パイプライン研究」、大腸癌治療薬		
3位	日経バイオテク3月2日号「特集」、創薬ベンチャーの開発パイプライン		
4位	日経バイオテク5月12日号「パイプライン研究」、疼痛治療薬		
5位	日経バイオテク12月8日号「パイプライン研究」、白血病治療薬		
6位	日経バイオテク11月10日号「パイプライン研究」、腎臓癌治療薬		
7位	日経バイオテク8月4日号「パイプライン研究」、乳がん治療薬		
8位	Wmの憂鬱、我が国の企業が23andMe社を凌駕する？ 第2世代のPGSの火蓋...		
9位	日経バイオテク1月19日号「パイプライン研究」、膀胱癌治療薬		
10位	日経バイオテク6月9日号「パイプライン研究」、胃がん治療薬		

うに核酸多糖複合体が形成されることをはじめ、様々な分析を進め、物性を確認した」

「β1,3-グルカンそのものの物性については、スエヒロタケからどのような条件で抽出すれば医薬品グレードのものとなるかは、当時の台糖が徹底的に研究していた。その後、医薬品になっていたことからβ1,3-グルカンそのものの製造法は確立しており、安全性も証明されている。ただし核酸と複合体を形成させたときにどう捉えるかはこれからの問題だ。核酸と多糖が化学反応していれば新規化合物だが、水素結合であれば添加物扱いになるだろう。現在、核酸多糖複合体にしたときの特性について詳細に検討を進めているところだが、フリーの核酸を生まずに複合体を製造する方法にはめどが付いている。この複合体の品質管理についてどのように考えるべきか現在研究を進めているところだ」

——アジュバントや核酸医薬への応用について実用化の検討が進んでいる。

「石井氏との研究は新規汎用型ワクチンアジュバントの開発として科学技術振興機構（JST）の産学共同実用化開発事業（NexTEP）の新たな課題に選ばれ、第一三共と共に開発を進めている。また、siRNAなどのデリバリーツールとしては、β1,3-グルカンの事業化を進める目的で設立した米NapaJen社が研究と導出の検討を進めている。β1,3-グルカンが免疫系細胞に特異的に取り込まれる特徴があることを生かし、移植治療や癌免疫療法、自己免疫疾患を対象に検討を進めているところだ。詳細は言えないが、既に国内外の複数社と交渉が進んでいる」

「このβ1,3-グルカンは、当時、抗癌剤としては子宮頸癌の術後の免疫賦活剤として用いられていた。そのため、β1,3-グルカンが想定しない免疫系の惹起を起こすかもしれないという危惧は指摘されるが、当時の抗癌剤として用いた量に比べるとデリバリーツールとしての用量は非常に少ない。もともとβ1,3-グルカンは電荷が中性で、免疫系を惹起しにくいのが、抗癌剤としては大量に筋注して賦活していた。その点では目的とした作用だけを免疫系細胞に付与できると考えている」

——デリバリー先は免疫系の細胞だけか。

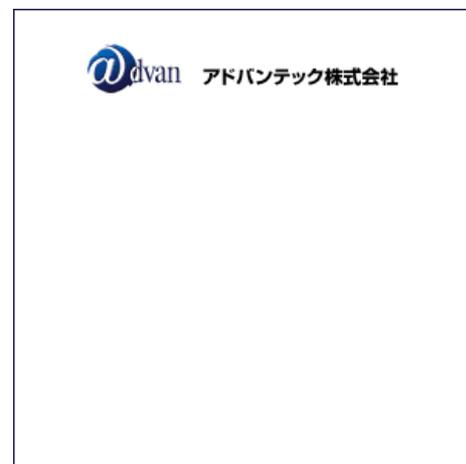
「β1,3-グルカンは特異的に送達するため、アンチセンス単独で投与する際の1000分の1程度の用量で効果を発揮する。μg/kgのオーダーで効果を発揮している。デリバリー先は免疫系の細胞で、dectin-1が発現している細胞ということになるが、dectin-1ノックアウトマウスでも取り込みがあるようで、dectin-1以外の受容体もありそうだが、いずれにせよ免疫系細胞が標的となる」

「例えば肺胞には免疫系細胞が多く、肺癌ではdectin-1を発現している肺癌細胞が認められることがある。また、白血病細胞でもdectin-1過剰発現細胞が存在する。樹状細胞など狭い意味での免疫系細胞ではなく、dectin-1などの細胞が発現している細胞が標的と考えている」

「アジュバントに関しては、β1,3-グルカンの三重鎖に組み込まれる部分はpolyAやpolyCだが、このpolyAやpolyCにCpGをつないでいる。この考え方を応用すると、polyAやpolyCに核酸以外のものを結合させておけば免疫系細胞に特異的に物質を送達できるプラットフォームになると期待している。実際、核酸以外のものを用いて研究を行い、想定通りに送達されることを基礎的検討で確認した。免疫系細胞への物質の特異的な送達に困っている研究者と共同研究を行っていきたいと考えている」

## 関連記事

- ▶ siRNAベンチャーの米NapaJen社、CD40標的薬の動物実験で好結果、九大・北九州市大の研究成果応用（2012-8-20）[1pt](#)
- ▶ 北九州市大の櫻井和朗教授ら、DDS高分子ミセル粒子の内部構造をSPring-8で解析、JACS誌で発表（2013-1-29）[1pt](#)
- ▶ 記者発表、独立行政法人理化学研究所、真菌類などが持つ3重らせん型βグルカンを認識する仕組みを解明（2011-6-27）
- ▶ ナノキャリア、核酸デリバリー技術に関する物質特許が中国で特許査定を受けました（2014-6-3）
- ▶ 独立行政法人 産業技術総合研究所、産業技術総合研究所、九州工業大学及び北九州市が相互に連携・協力協定を締結（2012-1-30）
- ▶ ナノキャリア、核酸デリバリー技術に関する物質特許の中国における特許査定のお知らせ（2015-3-20）
- ▶ 静岡県立大と京大、東大、JST、虫歯原因酵素グルカンスクララーゼの立体構造をX線結晶構造解析で解明（2011-2-17）[1pt](#)
- ▶ 林原、春の農芸化学会で5題連続発表の多分岐αグルカンを2014年に上市へ（2013-10-2）[1pt](#)



## 分野別ランキング（週間）

医療・医療	基礎・研究支援	食品・農業・環境	投資・行政・社会
1位	レジエンスが慶大医学部と共同研究、プタを利用した肝臓再生医療の実用化を目指す		
2位	日経バイオテク4月13日号「バイブライン研究」、関節リウマチ治療薬（低分子化合...		
3位	日経バイオテク4月13日号「編集長の目」、非臨床試験についての明確な指針が無い...		
4位	JCRファーマ、新規生物製剤2品目の開発開始を発表		
5位	日本発の膝軟骨再生医療、タイで進む臨床試験		
6位	医療研究開発機構、HTSで候補探索を開始へ、製薬企業に眠る化合物の掘り起こし狙...		
7位	東工大西山氏、「高分子技術を活用して既存の化合物であっても新しい価値を付与した...		
8位	岡山大、腫瘍溶解ウイルス製剤テロメラインの臨床研究で中間報告		
9位	武田薬品の新規潰瘍治療薬「タケキャブ」、HTSで56万化合物からヒット		
10位	日経バイオテク4月13日号「World Trend 米国」、FDAと開発企業と...		

## ▶ バイオ事業のご案内

## ▶ 広告お問い合わせ

### テーマサイト

- ▶ 日経バイオテクONLINE アカデミック版
- ▶ 日経バイオテクONLINE 機能性食品版
- ▶ 日経バイオテクONLINE 環境・農業版
- ▶ 日経バイオテクONLINE for Investors
- ▶ 日経バイオテクONLINE Webマスターの憂鬱 Premium
- ▶ 日経バイオ年鑑2015
- ▶ 日経バイオ年鑑2014
- ▶ 日経バイオ年鑑2013

- ▶ 林原、新規機能性糖質素材「多分岐グルカン」に肝臓への脂肪蓄積抑制効果などを確認?世界のメタボリックシンドローム予防に新たな光? (2013-3-6)
- ▶ 記者発表、ナノキャリア、核酸デリバリー技術に関する物質特許が成立しました (2011-3-22)

---

[会社案内](#) [個人情報保護方針/ネットにおける情報収集/個人情報の共同利用](#) [著作権について](#) [広告ガイド](#) [お問い合わせ](#) [ご利用ガイド](#) [利用規約](#)

c 1996-2015 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.

**日経BP社**