Press Release

2026 年 11 月 10 日
東京科学大学
ナノ医療イノベーションセンター

ワインの”渋み”成分を活用したナノマシンで、高効率でのがんゲノム編集を達成

－全身投与型のがんゲノム編集治療への応用に期待－

【ポイント】

○ワインなどの渋み成分 “タンニン酸”を用いて、ゲノム編集酵素 Cas9 とガイド RNA の複合体（RNP）を静脈注射のみで腫瘍に届けるナノマシンを開発
○血中で RNP を分解から守ることで、RNP 単独投与よりも高いゲノム編集効率を達成
○がん遺伝子を標的とすることで腫瘍の増大を有意に抑制できることを確認

【概要】

東京科学大学（Science Tokyo）生命理工学院 生命理工学系の松尾拓海修士学生（研究当時）、同大学 総合研究院 化学生命科学研究所の本田雄士助教（兼 川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター＜iCONM＞主任研究員）、西山伸宏教授（兼同センター 副研究統括／主幹研究員）らの研究グループは、同大学 生命理工学院 生命理工学系の刑部祐里子教授らと共同で、ゲノム編集酵素 **Cas9 とガイド RNA（sgRNA）の複合体（RNP**、用語 1）を、静脈注射によって腫瘍へ選択的に届ける**ナノマシン**（用語 2）を開発しました。

ゲノム編集治療において、RNP をそのまま投与する方法には、ゲノム編集が速やかに完了し、副作用が少ないという利点があります。しかし、RNP は血中で速やかに分解・排泄されるため、これまでのゲノム編集研究は、RNP を局所注射するか、RNP が集積しやすい肝臓などの腫瘍を対象とするものに限られていました。

今回開発したナノマシンは、ワインや茶の渋み成分である**タンニン酸**（用語 3）と、**フェニルボロン酸ジオール**（用語 4）を導入した精密合成高分子を、水中で RNP と順番に混ぜ合わせるだけで形成される、直径約 30 nm の三元系複合体です。血中では RNP を酵素分解から保護し、細胞内に取り込まれた後のエンドソームの酸性環境に応答して、RNP を放出することができます。

このナノマシンを担がんマウスに静脈投与したところ、RNP 単独と比べて血中滞留性と腫瘍集積性が大きく向上し、腫瘍組織でのゲノム編集効率が RNP 単独での投与よりも高くなりました。さらに、がん遺伝子を標的としてゲノム編集を行うことで、腫瘍の増大を有意に抑制する効果があることが確認されました。

本研究成果は、これまで肝臓や脾臓に限られていた全身投与型ゲノム編集の適用範囲を固形がんへと広げるものであり、今後のがんゲノム編集治療への応用が期待され

配信先：文部科学記者会、科学記者会、本町記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ

ます。
本研究成果は 10 月 14 日付（現地時間）「*ACS Applied Materials & Interfaces*」誌に掲載されました。

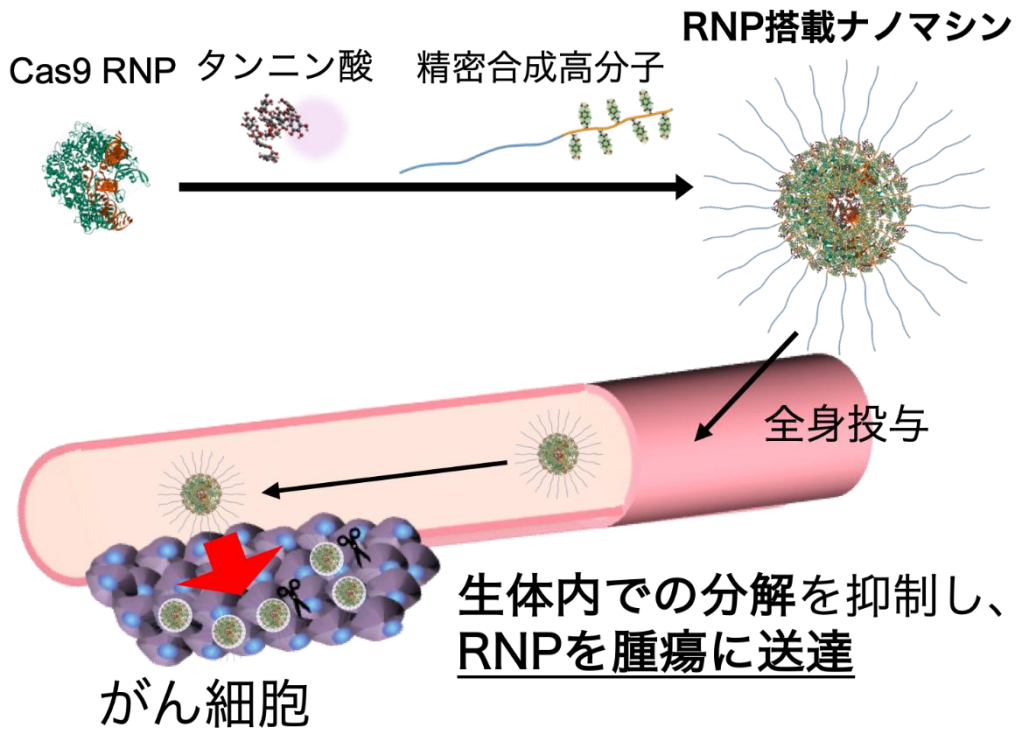


図 1. ナノマシンを利用した RNP 送達技術の概念図。ポリフェノール（タンニン酸）を活用したナノマシンが RNP をがん細胞内の標的箇所にピンポイントで送達し、がん治療を達成

●背景

ゲノム編集技術 CRISPR/Cas9 は、狙った遺伝子を改変できる画期的な技術として、医療や農業への応用が急速に進んでいます。細胞内へゲノム編集酵素を届ける方法にはいくつかありますが、あらかじめ Cas9 タンパク質とガイド RNA を結合させた複合体（RNP）をそのまま届ける方法は、転写・翻訳の過程を経ずに速やかにゲノム編集が起こり、酵素が体内に長く留まらないため、オフターゲット作用（狙っていない遺伝子への影響）が少ないという大きな利点があります。

しかし、RNP の臨床応用には 2 つの壁がありました。1 つは、RNP が約 12 nm とやや大きく、さらに表面がわずかに負に帯電しているため、細胞膜を越えて核まで届きにくいことです。そしてもう 1 つは、細菌由来のタンパク質と一本鎖 RNA からなるため、血中の RNA 分解酵素やタンパク質分解酵素によって速やかに分解されてしまうことです。このため、これまでの生体内でのゲノム編集研究は、RNP を患部へ直接注射する方法、従来の RNP 送達手段である脂質ナノ粒子が自然に集まりやすい肝臓や脾臓のが

んを対象とするものに限られていました。こうした背景から、RNP を静脈注射した上で、血中で守りながら固形がんにまで届けることで、がん細胞の中でだけ働かせるようにする送達技術が求められていました。

研究グループはこれまでの研究で、ワインやお茶の“渋み”成分で、ポリフェノールの一種であるタンニン酸を用いた薬物送達ナノマシンを構築してきました。タンニン酸は、水素結合や疎水性相互作用を介してタンパク質やウイルスと複合体をつくる性質と、フェニルボロン酸と可逆的なエステル結合（ボロン酸エステル）を形成する性質を兼ね備えています。そこで研究グループは、このタンニン酸にボロン酸導入高分子を組み合わせることで、生体分子を搭載した三元系複合体を構築してきました［参考文献 1］。この三元系複合体は、生体内の通常 pH（～7.4）では安定ですが、狙った細胞内のエンドソームの酸性環境（pH 5.5 付近）では中身を放出できるため、狙った場所の細胞内でのみ活性を On にすることが可能です。そこでこの三元系複合体を利用して RNP を標的カ所に送達し、ゲノム編集を実現する送達システムを着想しました（図 1）。

●研究成果

今回、研究グループは、RNP、タンニン酸、フェニルボロン酸導入高分子を水中で順番に混ぜることにより、RNP を 1 分子ずつ内包した直径約 30 nm の三元複合体を作製することに成功しました。この複合体では、高分子のポリエチレングリコール（PEG）鎖が外殻を形成することで、血清溶液中および RNA 分解酵素存在下でも、RNP の分解が起きませんでした。一方で、pH5.5 では RNP を放出し、その DNA 切断活性の回復が確認されました。

この三元複合体をナノマシンとして担がんマウスに静脈投与する実験を行いました。その結果、RNP 単独の場合には投与 2 時間後には血中からほぼ消失したのに対し、RNP を搭載したナノマシンは投与 6 時間後でも血中に残存し、腫瘍への集積量は RNP 単独の 2～4 倍に高まりました（図 2）。さらに、腫瘍で発現させた発光遺伝子の編集実験を行いました。その結果、有意にその発光強度を減少させることに成功しました（図 3A）。腫瘍組織を解析したところ、ゲノム編集効率（挿入欠失変異の頻度）は RNP 単独では 1.5％にとどまりましたが、本ナノマシンでは 37.2％に達しました。

さらにこのナノマシンに、細胞分裂に必須の酵素 **PLK1**（用語 5）を標的とするガイド RNA を搭載して投与したところ、腫瘍の増大が有意に抑制されました（図 3B）。腫瘍組織では PLK1 タンパク質の減少とアポトーシス（細胞死）の指標である活性化カスパーゼ-3 の増加が確認され、ゲノム編集を介した治療効果であることが裏付けられました。加えて、**KRAS 遺伝子**（用語 6）に G13D 変異を持つヒト大腸がん細胞の腫瘍モデルでも、変異 KRAS を標的として腫瘍増大を抑制でき、標的遺伝子を替えることで幅広いがんに応用できる可能性が示されました。反復投与後も体重減少、血液検査値の異常、主要臓器の病理学的異常は認められませんでした。

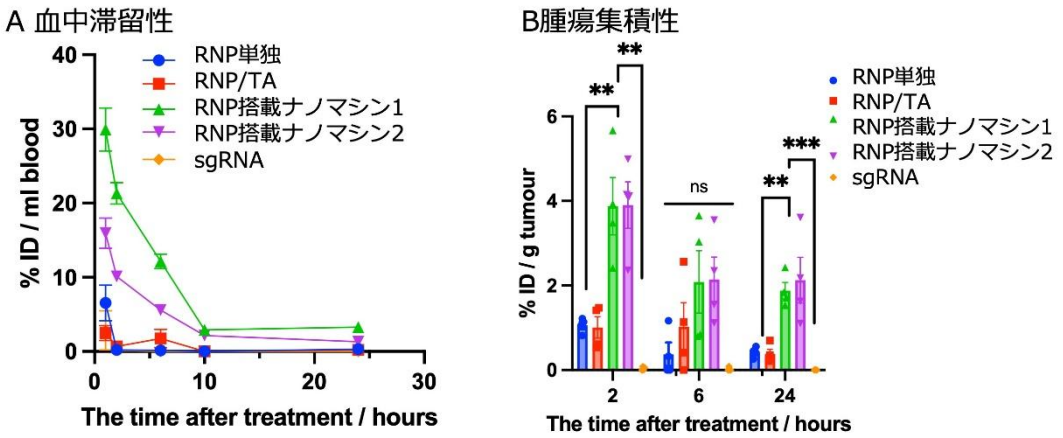


図 2 . RNP サンプルの体内動態の比較実験。各 RNP サンプルをマウスに投与した場合の（A）血中滞留性と（B）腫瘍集積性を比較した。

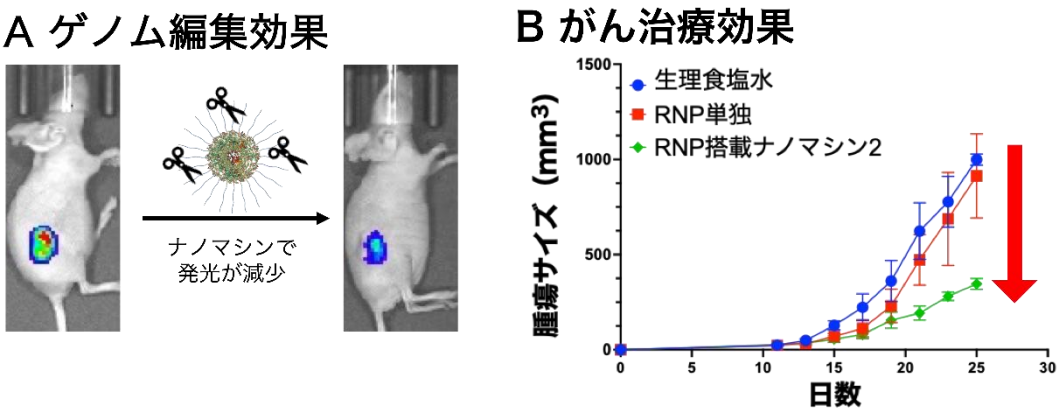


図 3 . RNP サンプルの腫瘍に対するゲノム編集と治療効果。各 RNP サンプルをマウスに投与した場合の腫瘍における（A）ゲノム編集と（B）治療効果を比較した。

●社会的インパクト

本研究で開発されたポリフェノールナノマシンは、RNP を用いた生体内ゲノム編集を実現させる画期的な技術です。現在、核酸-脂質ナノ粒子を用いたゲノム編集システムの臨床試験が進められていますが、標的可能な臓器は肝臓など一部に限られる上に、死亡例が見受けられるなど課題が挙げられています。RNP-ポリフェノールナノマシンを用いた本技術は、このような従来技術と構成成分や体内挙動・メカニズムが異なっていることから、これらの課題を克服できる可能性を秘めています。

今回開発したナノマシンは、RNP に対する複雑な化学修飾などを必要とせず、「混ぜるだけ」という簡便な方法で作製可能です。また、脂質ナノ粒子などの他の薬物送達システムのように、イオン化脂質の合成や特殊な製造装置も不要です。こうした製造面で

の簡便さも特筆すべきポイントであり、医薬品としての量産や実用化にも大きく貢献する技術だと言えます。

●今後の展開

今回の研究では、新しい生体内ゲノム編集治療アプローチを構築することに成功しました。今回開発したナノマシンは今後、さらなる治療への展開が期待されます。このナノマシンは、分子修飾も容易であることから、環状ペプチドや糖鎖などの組織標的分子を導入することで、がんのみならず、様々な臓器選択性を付与することができます。また、RNP に搭載するガイド RNA の種類を変更することで、あらゆる遺伝子を標的化することが可能になり、幅広い応用が期待できます。今後は、肝臓・腎臓など正常臓器における意図しないゲノム編集の有無を詳細に検証し、安全なゲノム編集達成に向けた検討も合わせて行います。

●付記

本研究は下記の支援により実施されました。

- 日本医療研究開発機構（AMED）（JP22am0401018、26ama221258s0101、23ak0101173）
- 国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）「共創の場形成支援プログラム（COI-NEXT）」川崎拠点＜プロジェクト CHANGE＞（JPMJPF2202）
- 科学研究費助成事業（JP22H00581、JP22K18193、JP21K20513、JP23H04060、JP24K03278、JP26K24035）

【参考文献】

[1] Honda, Y., Nomoto, T., Matsui, M., et al., Sequential self-assembly using tannic acid and phenylboronic acid-modified copolymers for potential protein delivery, Biomacromolecules, 21 (2020) 3826–3835.
DOI：10.1021/acs.biomac.0c00903

【用語説明】

(1) **Cas9 とガイド（sgRNA）複合体（RNP）**：DNA を切断する酵素 Cas9 と、切断する場所を指定するガイド RNA（sgRNA）が結合した複合体。あらかじめ結合させた状態で細胞に届けると、遺伝子の読み取り・翻訳を経ずに速やかにゲノム編集が起こり、酵素が長く残らないため、意図しない場所での切断（オフターゲット作用）が少ない。

(2) **ナノマシン**：1～100 nm 程度の大きさの微粒子を用いて、薬や核酸を体内の狙った場所へ効率よく運び、必要なタイミングで放出させるしくみ。薬剤送達システム（ド

ラッグデリバリーシステム、DDS）の一種であり、高機能化されたものを「ナノマシン」と呼ぶことがある。

(3) **タンニン酸（Tannic Acid）**：赤ワインや茶などに多く含まれる、植物由来のポリフェノール化合物の一種。疎水性相互作用や水素結合を介して、タンパク質など様々な生体分子と結合して複合体を形成する。

(4) **フェニルボロン酸ジオール**：（隣り合う 2 つの水酸基）と可逆的にエステル結合を形成するホウ素化合物。中性付近では安定で、酸性条件では結合が外れるため、細胞内の酸性環境に応答して薬物を放出する材料として利用される。

(5) **PLK1（polo-like kinase 1、ポロ様キナーゼ 1）**：細胞分裂（有糸分裂）の進行に必須の酵素。多くのがんで過剰に発現し、がん細胞の増殖を支えている。PLK1 を失ったがん細胞は正常に分裂できず、アポトーシス（細胞死）に至るため、抗がん治療の有望な標的とされている。

(6) **KRAS 遺伝子**：細胞の増殖シグナルを伝えるタンパク質の遺伝子。大腸がん、膵がん、肺がんなどで高頻度に変異が見つかり、変異するとシグナルが出続けてがん化を促す。代表的ながん遺伝子だが低分子薬での阻害が難しい。G12C 変異などに対する阻害薬は承認されているものの、本研究で標的とした G13D 変異に対する承認薬はなく、遺伝子そのものを壊すゲノム編集が有望なアプローチとなる。

【論文情報】

掲載誌：*ACS Applied Materials & Interfaces*
論文タイトル：Sequentially Self-Assembled Supramolecular Nanocomplexes Enable Systemic Cas9 RNP Delivery and In Vivo Tumor Genome Editing
著者：Takumi Matsuo, Yuto Honda*, Toshizumi Chino, Takahiro Nomoto, Yuriko Osakabe, Yutaka Miura, Nobuhiro Nishiyama*
DOI：10.1021/acsami.6c14858

【研究者プロフィール】

本田 雄士（ホンダ ユウト） Yuto Honda
東京科学大学 総合研究院 化学生命科学研究所　助教
研究分野：薬物送達学、生体材料学



西山 伸宏（ニシヤマ ノブヒロ） Nobuhiro Nishiyama
東京科学大学 総合研究院 化学生命科学研究所　教授
研究分野：薬物送達学、薬剤学

