

# 細胞膜透過性の低い薬剤を 光照射下膜透過させる新手法

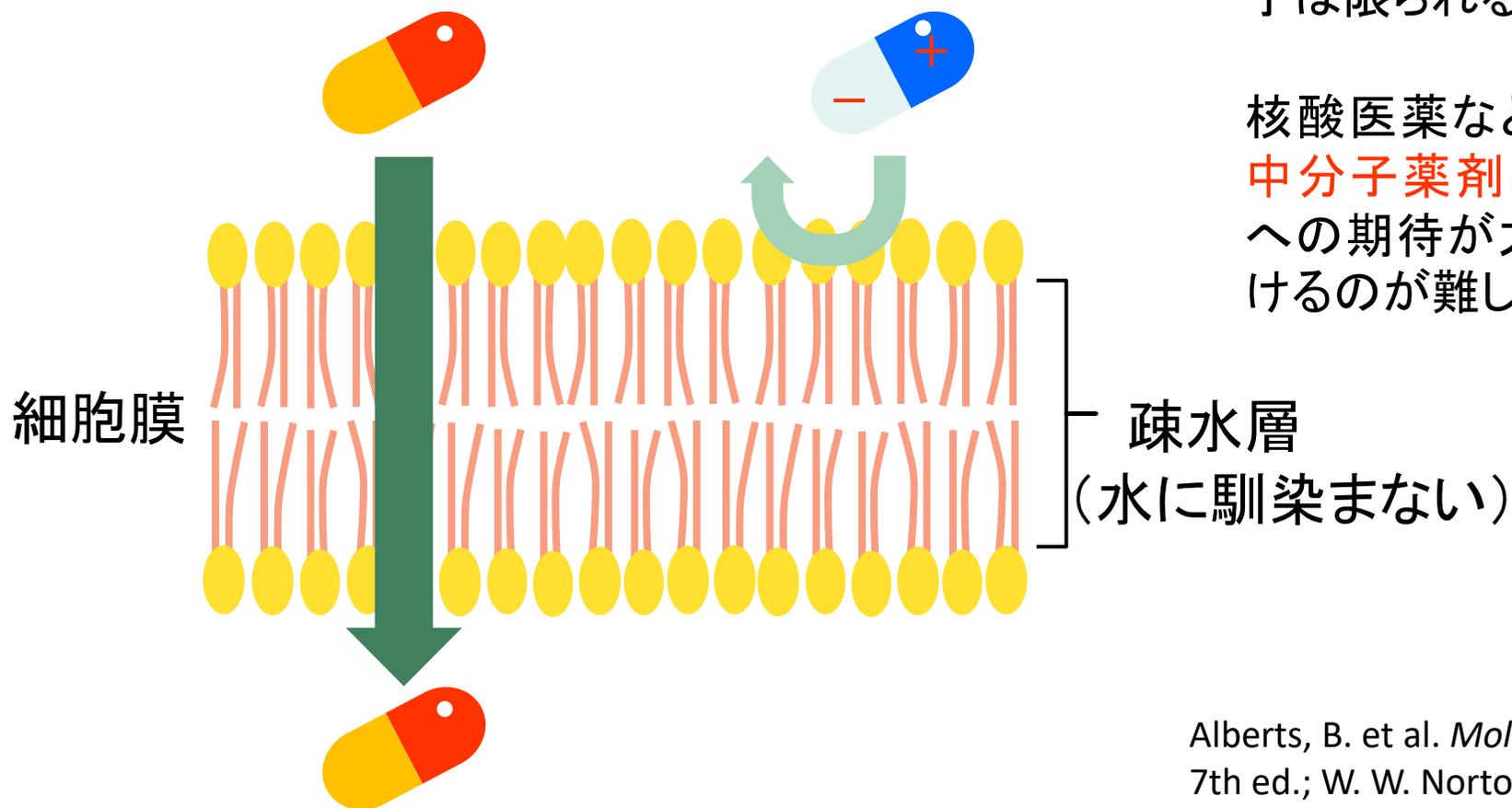
京都大学 大学院工学研究科 物質エネルギー化学専攻  
准教授 三木 康嗣

2025年1月23日

# 背景：薬剤送達(DDS)における大きな障壁

電荷・極性がない  
薬剤

電荷・極性がある  
薬剤



多くの薬は細胞に取り込まれないと効かないが、膜を通れる分子は限られる

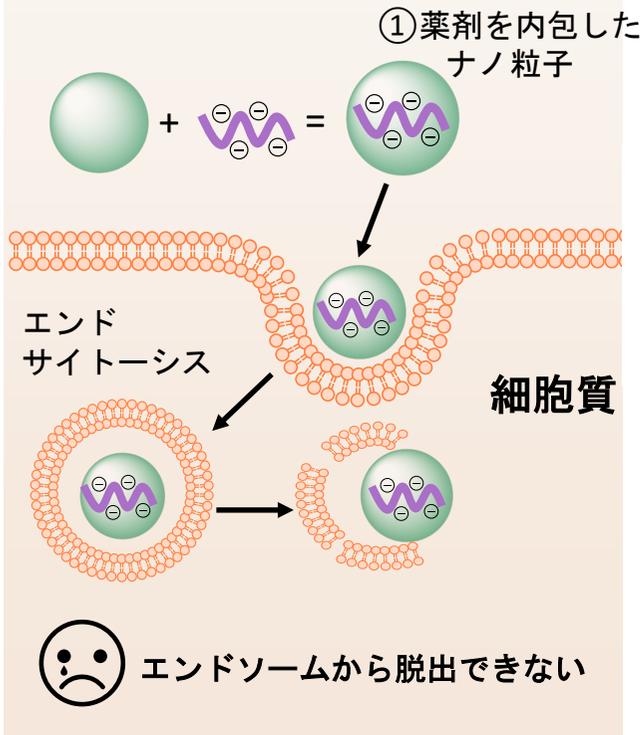
核酸医薬など電荷・極性がある中分子薬剤はがんや難病治療への期待が大きいですが、細胞へ届けるのが難しい

Alberts, B. et al. *Molecular Biology of the Cell*, 7th ed.; W. W. Norton & Company, NY, 2022.

**電荷・極性がある薬剤を細胞内へ送達する有効な手段が必要！**

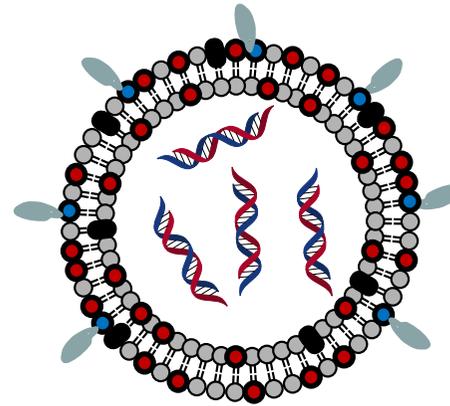
# 薬剤送達の従来技術とその問題点

エンドサイトーシス  
依存的な薬剤送達



● = ナノ粒子やリポソームなど

Lipofectamine® (市販のトランスフェクション試薬)



「1993年の発売以来、Lipofectamine®シリーズは最も引用数が多いトランスフェクション試薬となり、今日では50,000を超える引用文献が存在します。Lipofectamine®シリーズは市場で最も優れた信頼性の高い製品として広く認められ、お客様にお選びいただいています。高効率で非常に優れた使いやすさで多くの細胞に対して一貫したトランスフェクションを可能にします。」

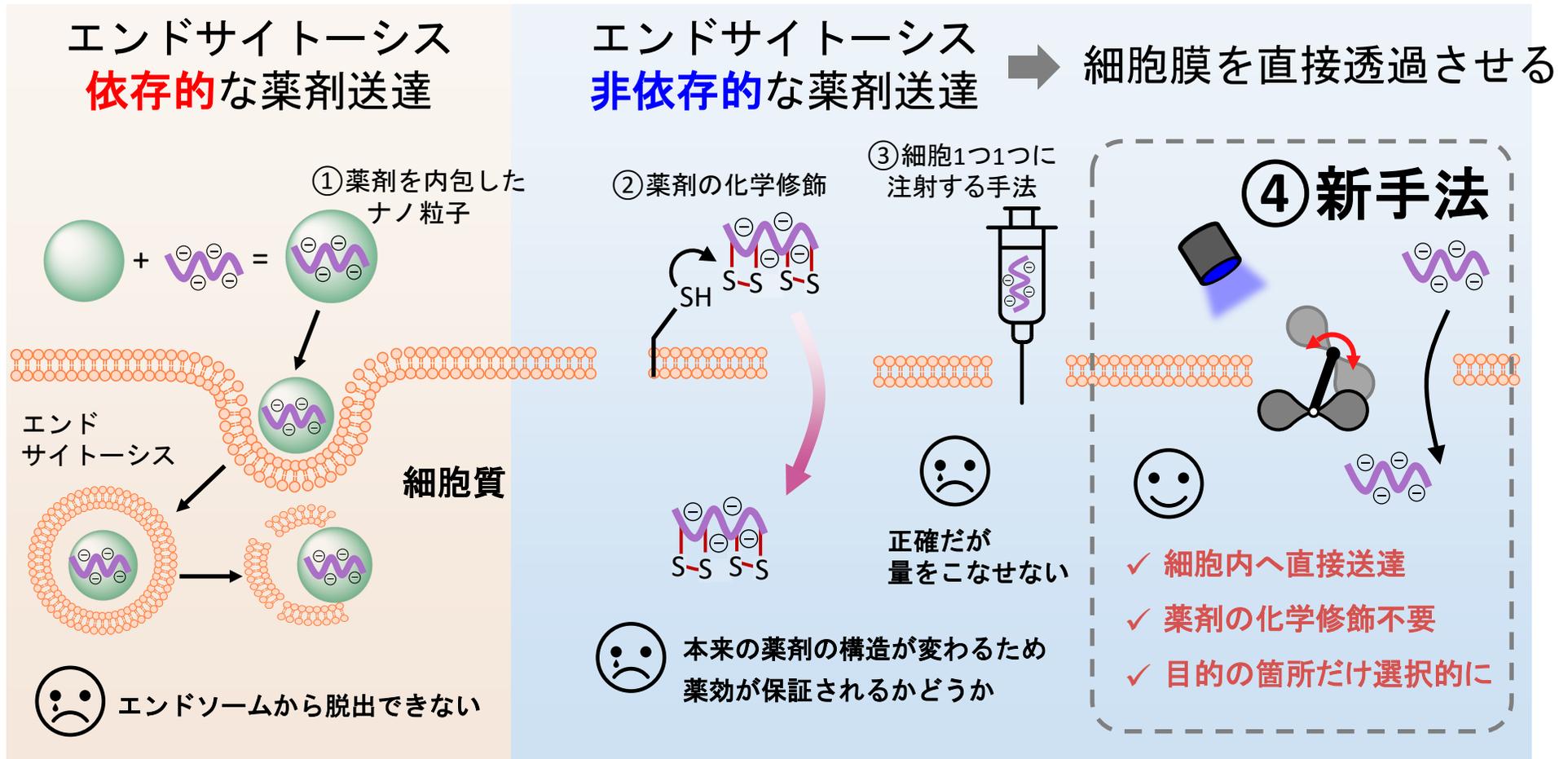
下記HP掲載内容から抜粋

<https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/18324012>

薬が効くかどうかはエンドソームからの脱出が鍵になる



# 薬剤送達の従来技術とその問題点



● = ナノ粒子やリポソームなど

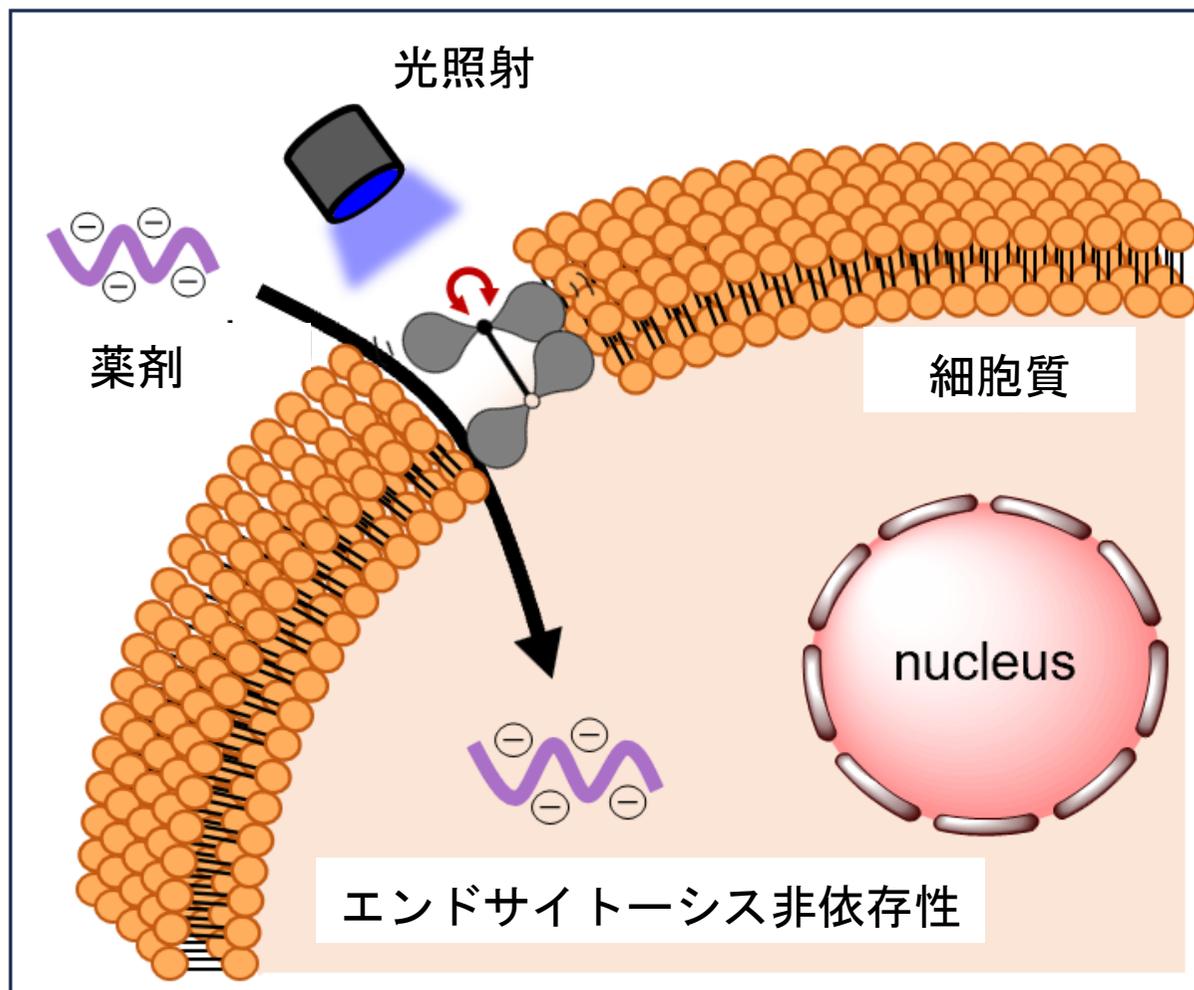
〰 = 細胞膜透過性の低い薬剤

☑ = LED 光

オンデマンド性のある直接送達法は無かった！

# 新技術：光照射を用いる薬剤送達法

光を当てると薬が入る！



✓ 直接的な細胞膜透過法

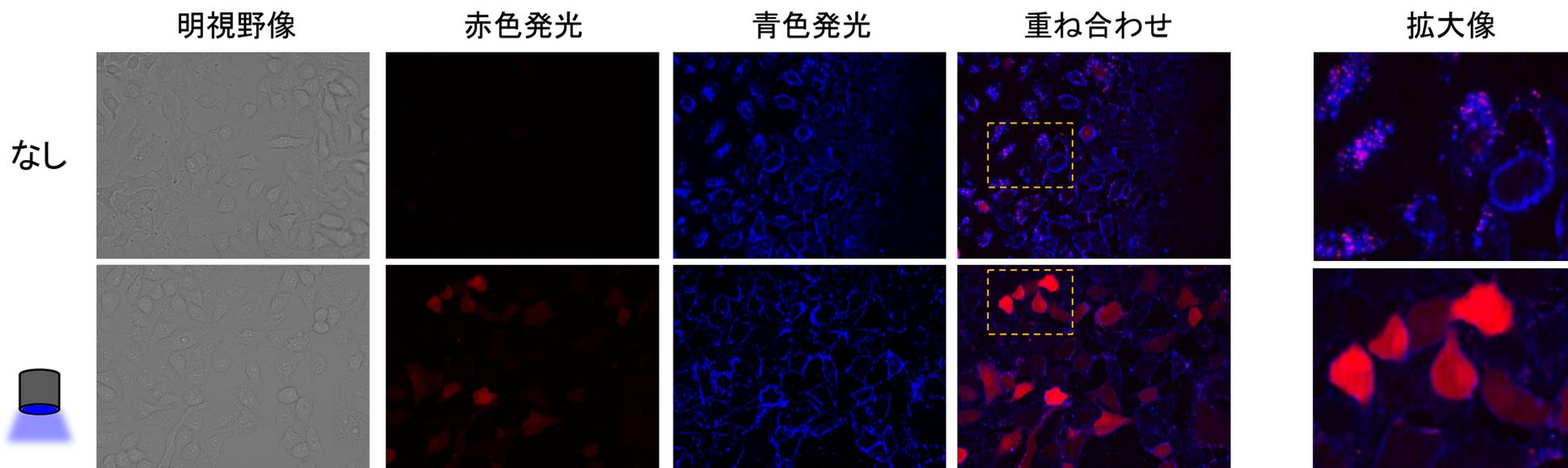
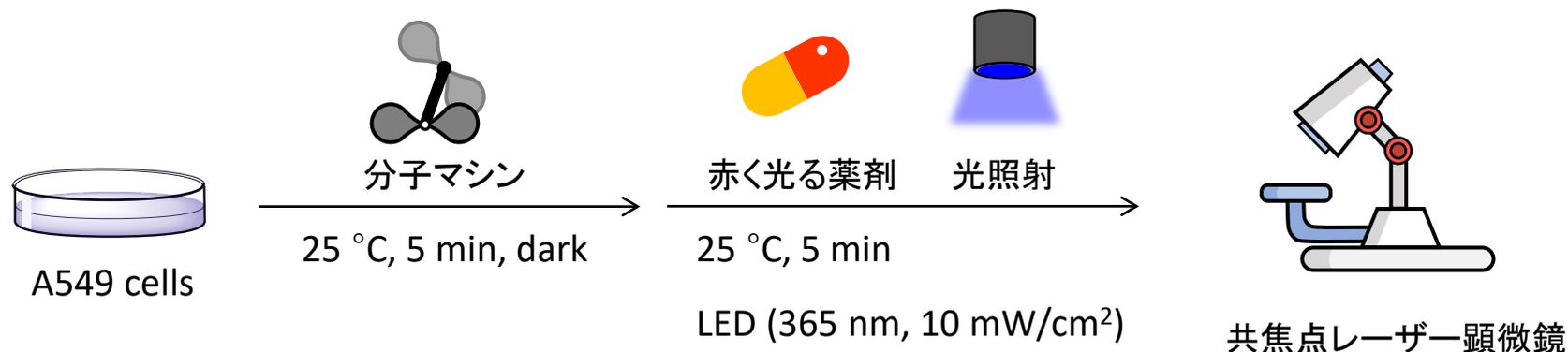
- ・ 薬の化学修飾不要
- ・ 既存薬の細胞膜透過を促進できる可能性

✓ 光照射でコントロール可能

(オンデマンド性)

- ・ 光を当てた箇所だけ薬が効く  
(副作用の軽減)

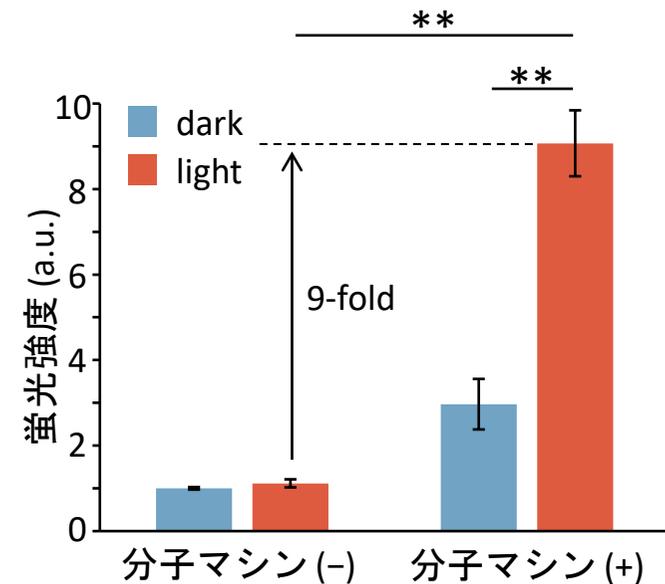
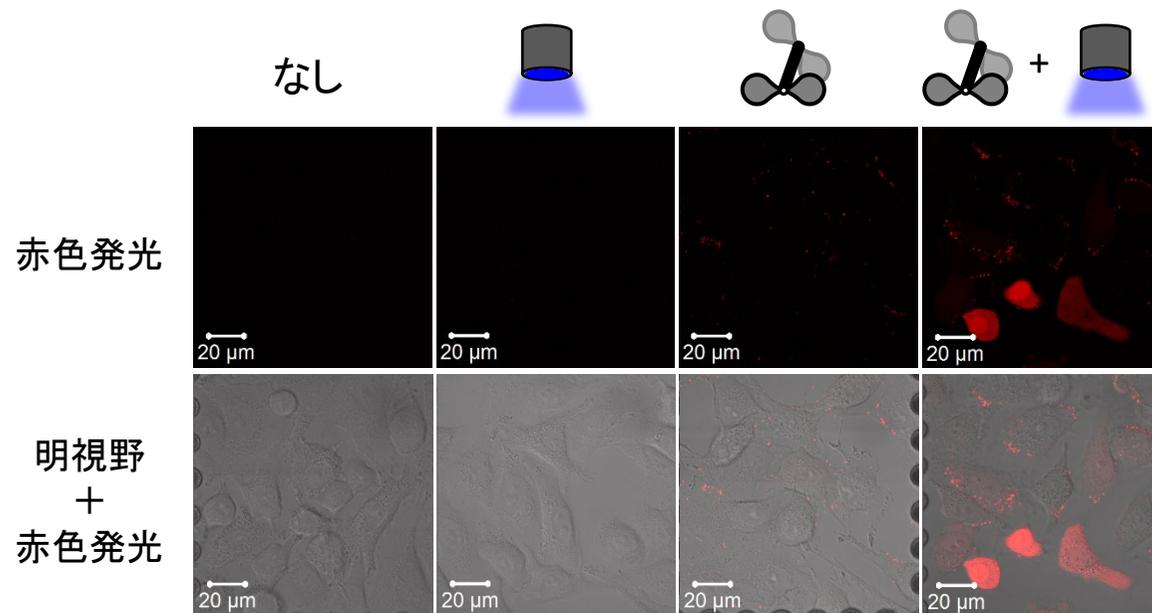
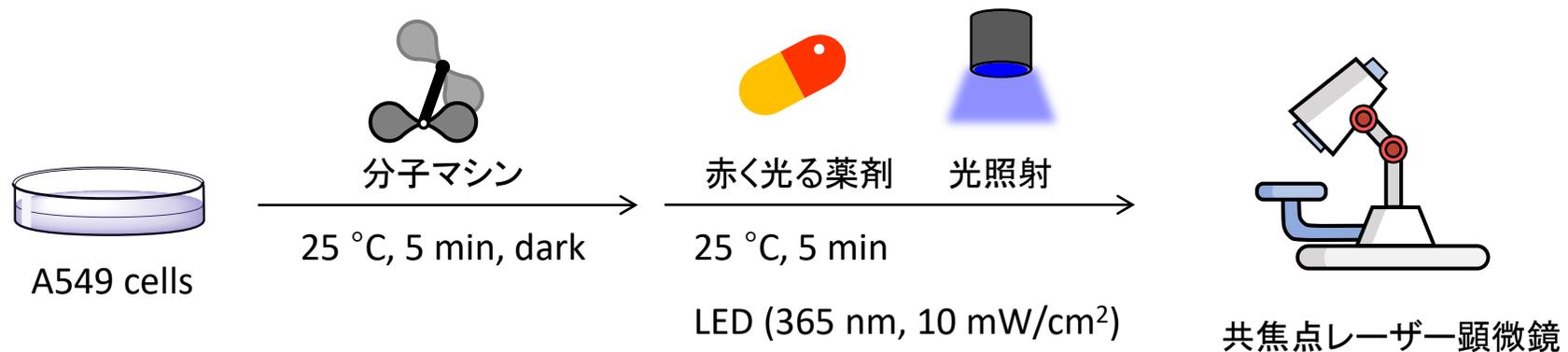
# 新技術：光照射を用いる薬剤送達法



Results are presented as the mean  $\pm$  standard error (SE) of four independent experiments ( $n = 4$ ). Student's  $t$ -test; \*\* represent  $p < 0.01$ .

$\lambda_{\text{ex}} = 633 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{det}} = 647\text{--}759 \text{ nm}$ . Scale bar: 20  $\mu\text{m}$ .

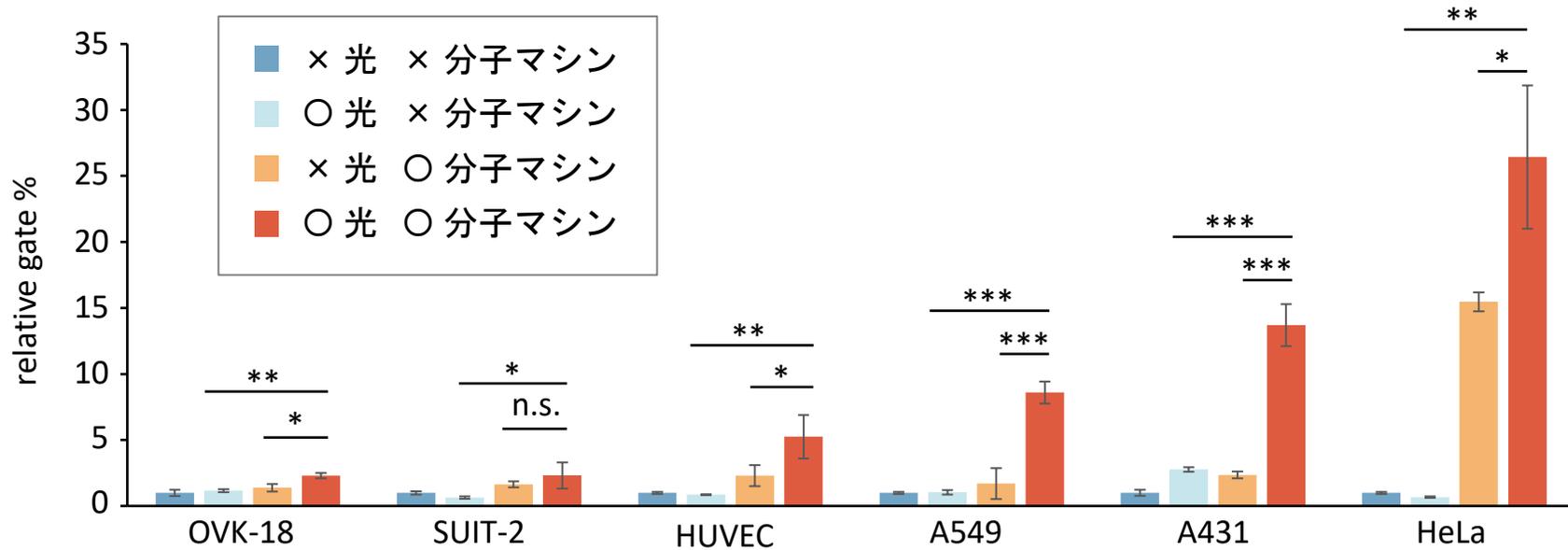
# 新技術：光照射を用いる薬剤送達法



Results are presented as the mean  $\pm$  standard error (SE) of four independent experiments ( $n = 4$ ). Student's  $t$ -test; \*\* represent  $p < 0.01$ .

$\lambda_{\text{ex}} = 633 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{det}} = 647\text{--}759 \text{ nm}$ . Scale bar: 20  $\mu\text{m}$ .

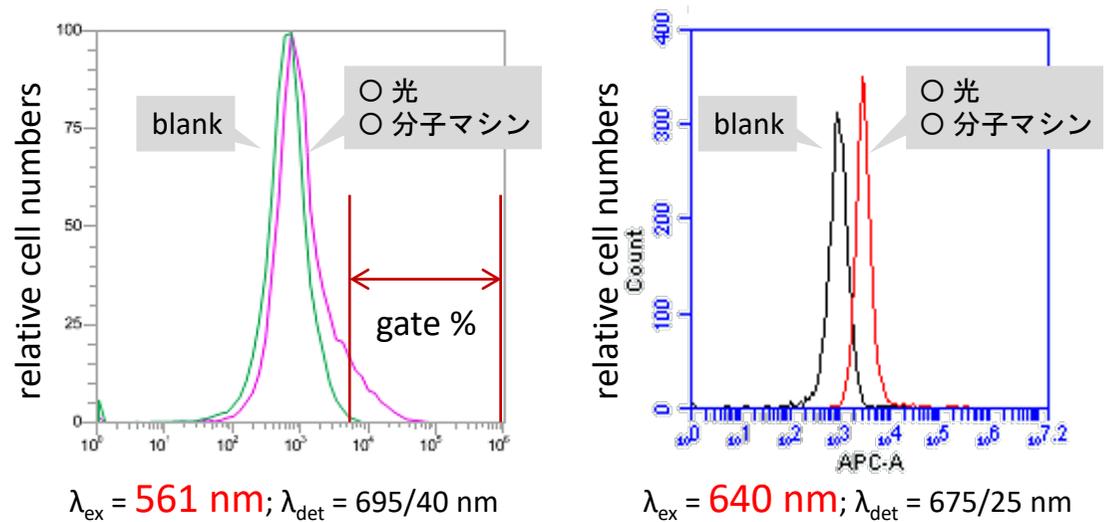
# 新技術：光照射を用いる薬剤送達法



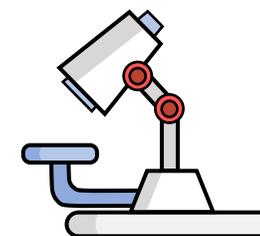
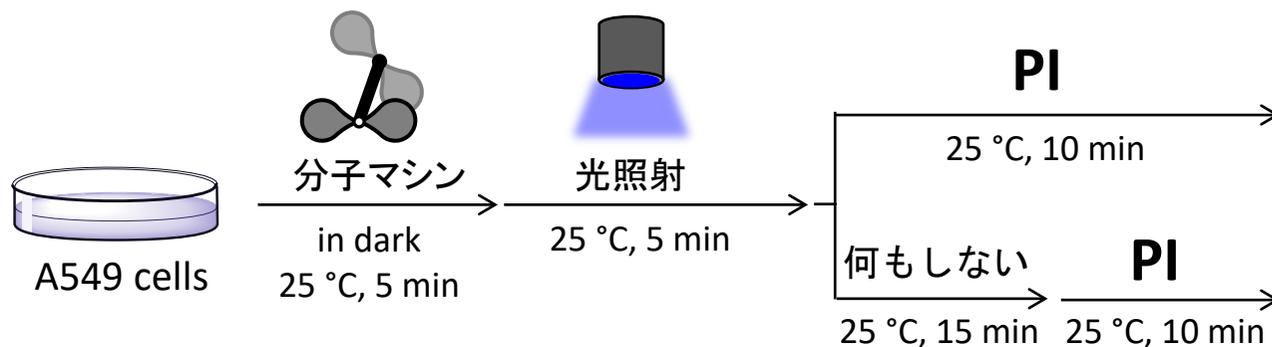
Results are presented as the mean ± standard error (SE) of three independent experiments ( $n = 3$ ). Student's  $t$ -test; \*\* represent  $p < 0.01$ .  
 $\lambda_{ex} = 561 \text{ nm}$ ;  $\lambda_{det} = 695/40 \text{ nm}$ .

- ✓ 光照射下、様々な細胞種の細胞膜透過を促進.
- ✓ A431 cell に適用可能.  
(lipofectamineでは適用できない)
- ✓ HUVEC(正常細胞)にも適用可能

フローサイトメーター(A549細胞)のデータ: 励起波長の影響



# 新技術：光照射を用いる薬剤送達法

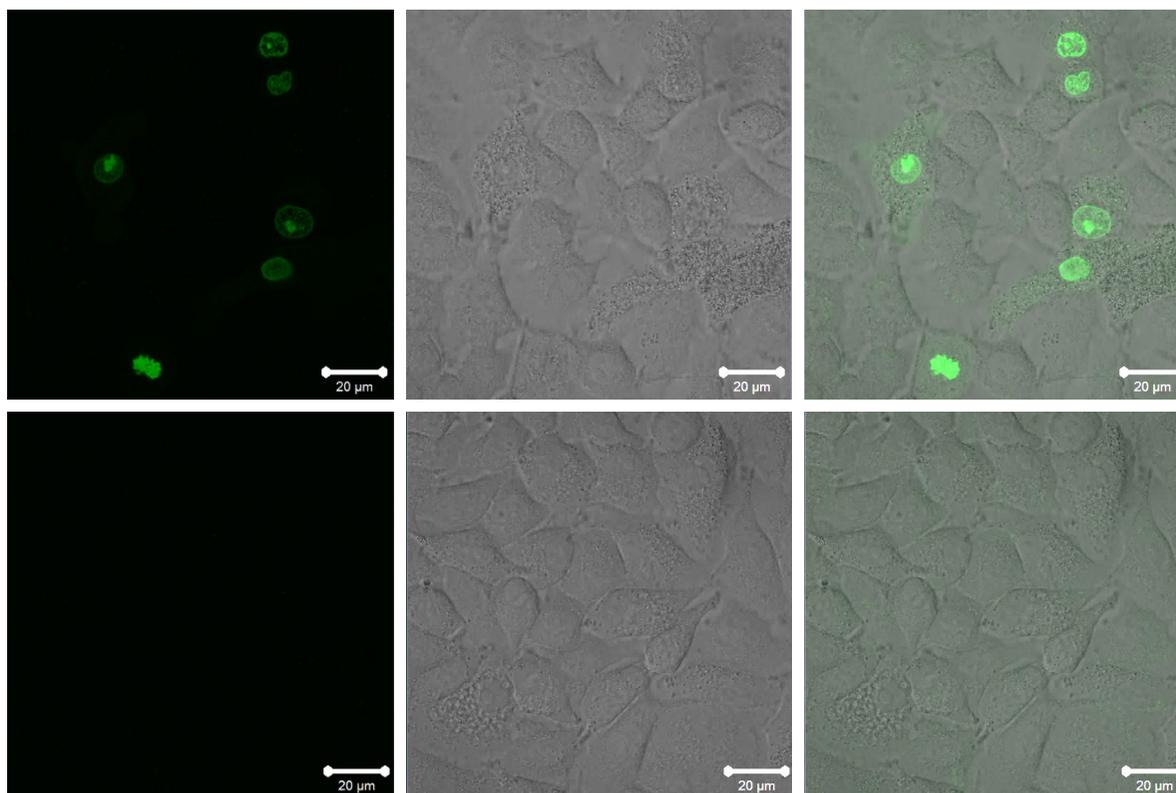


共焦点レーザー顕微鏡  
( $\lambda_{ex} = 633 \text{ nm}$ ;  $\lambda_{em} = 647\text{--}759 \text{ nm}$ )

緑色発光

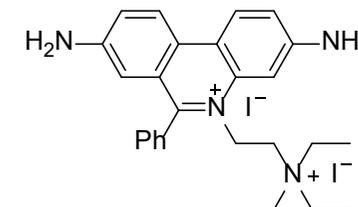
明視野像

重ね合わせ像



すぐにPIを  
作用させた場合

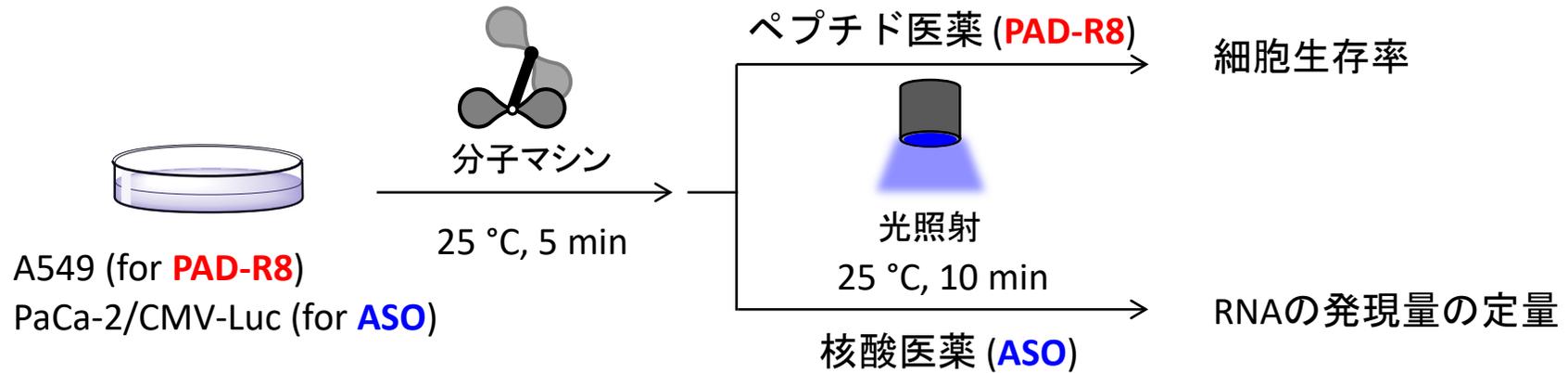
15分後にPIを  
作用させた場合



propidium iodide (PI)  
fluorescent intercalating agent  
(死細胞の核を染める色素)

細胞膜に障害を与えているわけではない！一過性の乱れを作っている。

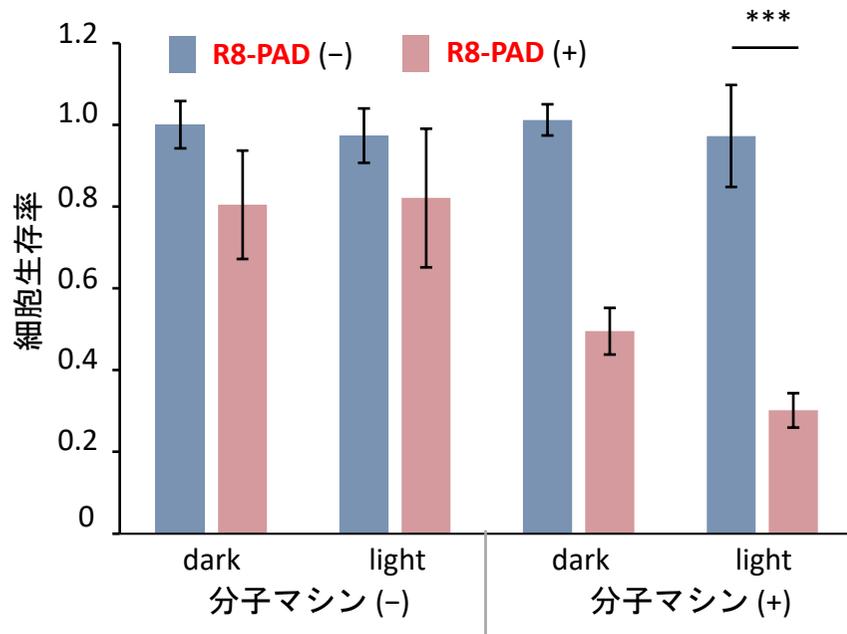
# 新技術：光照射を用いる薬剤送達法



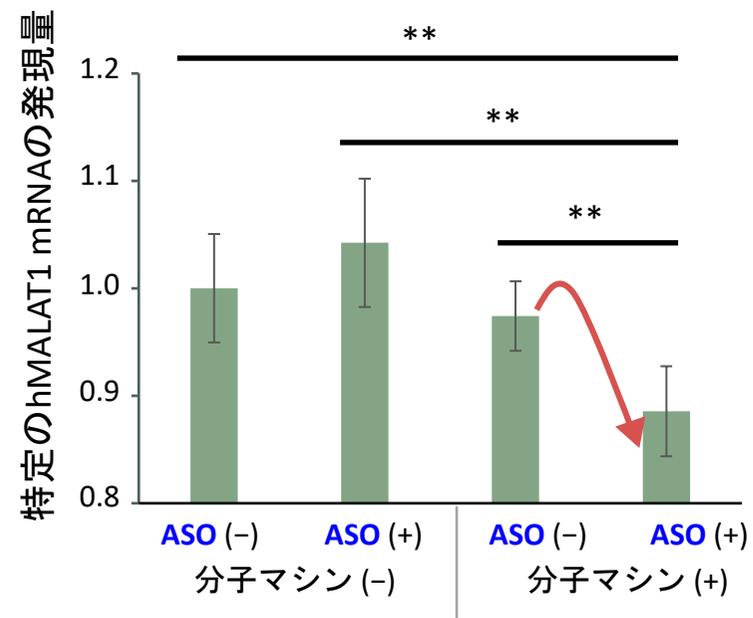
**PAD-R8** : 細胞膜透過性を持つR8ペプチドを結合したペプチド医薬 (MW = ca. 3000, RRRRRRRR-GG- d(KLAKLAK)2-amide)

**ASO** : アンチセンス核酸医薬 (MW = ca. 5000). 特定のmRNAの発現量を抑制する一本鎖DNA.

**PAD-R8**を作用させた際の細胞生存率



**ASO**を作用させた際の特定のmRNA発現量



# 新技術の特徴・従来技術との比較

## ✓ 薬剤の化学修飾が不要

**従来技術**： ナノ粒子化もしくは薬剤自身の化学修飾が必要。

**新技術**： 薬剤をナノ粒子に内包させたり、化学修飾したりする必要がない。

→ 既存薬の細胞膜透過を促進できる可能性が高い。

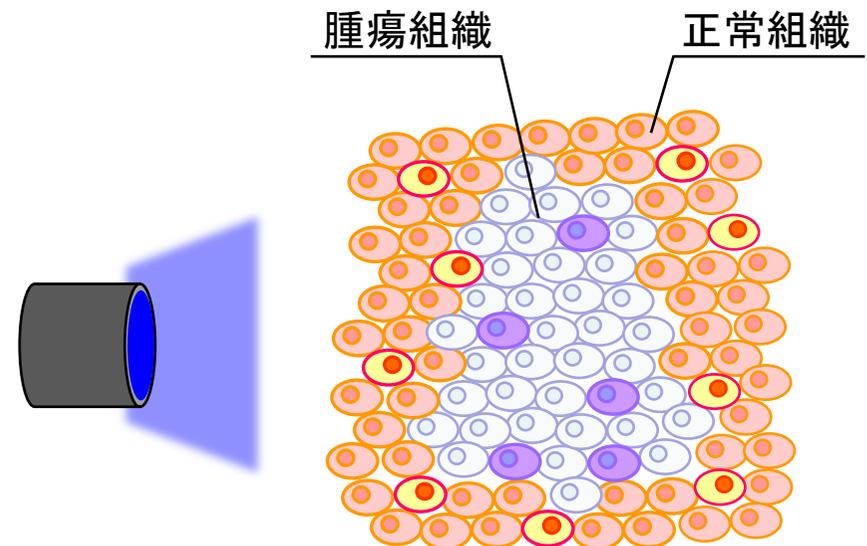
## ✓ オンデマンド性

**従来技術**： 生体に作用させると薬剤が到達したすべての箇所で効果を示す。

→ 重篤な副作用が懸念される。

**新技術**： 光照射された箇所だけ薬剤が透過する。

→ 副作用の軽減が期待される。



# 想定される用途

## ✓ 既存の薬剤の薬効を高める手段として

細胞膜透過性の低い既存薬剤の薬効を高める手段として使うことができる。

## ✓ 副作用のない治療手段として

光照射した箇所だけの薬効が発現するため、投与量を下げられる。

(ただし、細胞膜透過性の低い薬剤を用いる場合に限られる)

## ✓ 新薬開発の手段・補助として

細胞膜透過性の低い分子設計は薬剤開発時に排除されてきたが、考慮する必要がなくなる。

**Lipinski's rule of five** (経口医薬品になりやすい化合物の化学特性)

- ・ 分子量は500以下。
- ・ 水素結合ドナーは5個以下。
- ・ 分配係数(logP)は5以下。
- ・ 水素結合アクセプターは10個以下。

C. A. Lipinski, et al. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, 23, 3.

# 実用化に向けた課題

## ✓ 可視光の利用

生体に影響が少ない可視光の利用が望まれる。

(可能なら、生体透過性の高い近赤外光への応用を目指す)

## ✓ 組織への適用

マウスなど *in vivo*での検討を行っていない。今後行う予定である。

# 企業への期待

## ✓ 既存の薬剤の薬効を高める手段として

実際に手持ちの薬剤を用いて薬効が向上するか検討していただければと思います。

## ✓ 副作用のない治療手段として

細胞膜透過性の低い薬剤をお持ちであれば、副作用が起こりにくい治療ができる可能性があります。

## ✓ 新薬開発の手段・補助として

新薬開発時に、細胞膜透過性が低い薬剤となる懸念があっても検討する価値があると考え、開発に取り組んでいただけます。

# 本技術に関する知的財産権

- ✓ 発明の名称 : 新規化合物、細胞膜透過促進剤及び化合物の細胞膜内部への導入方法
- 出願番号 : PCT/JP2024/031542 (国際出願日: 2024年9月3日)
- 出願人 : 国立大学法人京都大学、国立大学法人大阪大学、国立大学法人岡山大学
- 発明者 : 三木康嗣、他13名

## ✓ 論文情報

“Light-controllable cell-membrane disturbance for intracellular delivery”

Koji Miki,\* Kouichi Ohe,\* et al.

*J. Mater. Chem. B* **2024**, *12*, 4138–4147.

DOI: 10.1039/D3TB02956E (open access)

# 産学連携の経歴

## ✓ がんの造影剤に関する産学連携

2011年-2016年 キヤノン株式会社と共同研究実施

「近赤外色素結合ヒアルロン酸誘導体およびそれを有する光イメージング用造影剤」

特許6230443(発行日:2017年11月15日)

WO2014/129674 A1; PCT/JP2014/054990; US9750827B2; EP2958946 B1; CN105008402B

## ✓ 次世代キャパシタの開発に関する産学連携

2020年-2022年 パナソニックHD株式会社と共同研究実施

## ✓ がん幹細胞だけを可視化するプローブに関する産学連携

2024年より10社と面談し、市販化を検討中.

「特定条件下で発光する化合物、および、外化合物を用いた生物活性の検出方法」

特願2024-89182(出願日:2024年5月31日)

「特定条件下で発光する化合物、および、該化合物を用いたがん幹細胞の検出方法」

特願2022-211614(出願日:2022年12月28日); PCT/JP2023/47011(出願日:2023年12月27日)

# お問い合わせ先

京都大学

成長戦略本部 イノベーション領域

e-mail [ip-med@saci.kyoto-u.ac.jp](mailto:ip-med@saci.kyoto-u.ac.jp)