



Title: Enhanced intracellular uptake of an albumin fusion protein in cancer cells by its forced cell surface recruitment

(アルブミン融合タンパク質のがん細胞表面への強制的な接近は、その細胞内取り込みを促進する)

Authors: Daisuke Kurimoto、Atsushi Sato

栗本 大輔（東京工科大学大学院、バイオ・情報メディア研究科博士課程3年）、

佐藤 淳（東京工科大学大学院、バイオ・情報メディア研究科 教授）

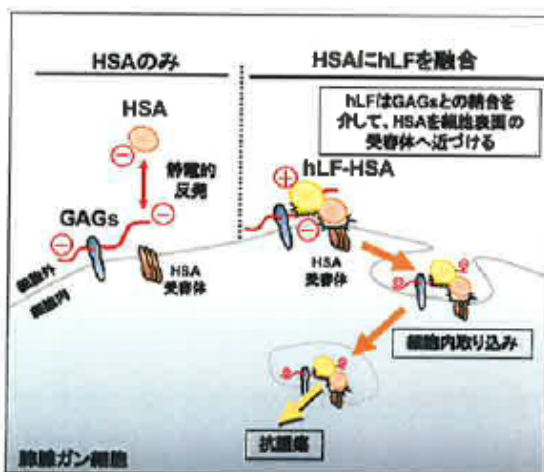
Journal: European Journal of Pharmaceutical Sciences (2023) 191: 106591.

掲載年月: 2023年12月

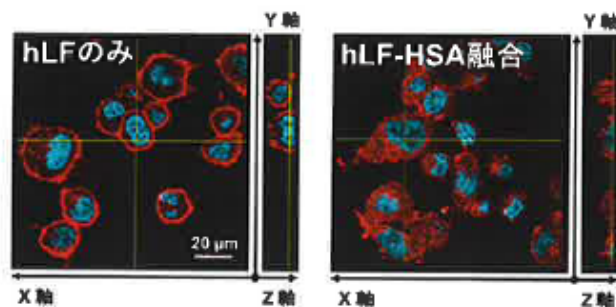
研究概要: ヒト血清アルブミン（以下、HSA）にヒトラクトフェリン（以下、hLF）を融合させることで、HSA のがん細胞内への取り込みが飛躍的に向上することを見出しました。抗がん剤など薬物送達を促進する薬物送達システム(DDS 技術)としての応用が期待されます。

研究背景: がん細胞への薬剤の集積を目的として、がんに対する薬剤とヒト血清アルブミン(HSA) を結合させ、ナノ粒子化した製剤が実用化されています。この製剤は、HSA ががん細胞表面に存在する受容体に結合し、細胞内への取り込みシグナルを活性化することで、ナノ粒子ががん細胞内に取り込まれることで機能します。本研究では、HSA のがん細胞内取り込みシグナルは、通常、活性化されにくいこと、hLF の融合により、そのシグナルは向上し、がん細胞内取り込みが飛躍的に高まることを発見しました。

研究成果: HSA は負に帯電する酸性タンパク質です。一方がん細胞表面には、負に帯電する糖鎖である硫酸化グリコサミノグリカン (GAGs) が存在しており、静電的反発により HSA は細胞表面に近づくことが難しく、細胞内取り込みシグナルを十分に活性化できないことがわかりました (図1左)。hLF は、GAGs と結合する性質を有しており、主に細胞表面に集積します (図2左)。一方、HSA に hLF を融合させたタンパク質(hLF-HSA)は、その細胞内集積が飛躍的に向上しました (図2右)。hLF-HSA の hLF は、がん細胞表面の GAGs と結合する際に、融合した HSA を強制的に細胞表面へ近づけており、その結果、受容体への結合が促進され、がん細胞への集積が飛躍的に高まることを明らかにしました (図1)。



【図1】 HSAへのhLF融合による細胞内取り込み促進メカニズム



【図2】 蛍光免疫染色法によるhLFおよびhLF-HSAのヒト肺腺がん細胞への取り込み。赤色がhLFおよびhLF-HSA、青色が細胞核。

専門用語:

(1) DDS:薬物送達システム、薬剤を体内の疾患に関係する特定部位に送達する技術。