

# 科学研究費助成事業（特別推進研究）公表用資料 〔令和3(2021)年度 中間評価用〕

令和元年度採択分  
令和3年3月31日現在

## 分子組織化に立脚した革新的医薬品の分子設計

Molecular design of innovative drugs based on molecular assembly

課題番号：19H05458

**長崎 幸夫** (NAGASAKI Yukio)

筑波大学・数理物質系・教授



### 研究の概要

有機合成医薬、バイオ医薬に続く第3のモダリティとして「分子組織化薬」の概念を創出する。自己組織化して初めて惹起する薬理活性、自己組織化に基づく副作用の低減、安定で適正な製造ルートとコストを目標に、抗酸化剤、アミノ酸薬、短鎖脂肪酸薬等を設計する。また、核酸の隣接基効果を利用した組織化と脂質ペプチドを用いた細胞内ゲル化による創薬を目指す。

研究分野：創薬、生体機能材料

キーワード：自己組織化薬、抗酸化、アミノ酸、短鎖脂肪酸、オリゴ核酸、脂質ペプチド

### 1. 研究開始当初の背景

従来のビタミンや様々な抗酸化剤は低分子ゆえに正常細胞内のレドックス反応を破壊する重大な欠点があった。我々は自己組織化能を持つ高分子に抗酸化剤を共有結合すると、正常細胞への取り込みが抑制され、炎症部位に集積して活性酸素種(ROS)を効果的に消去することを見出した。この成果は、低分子を自己組織化させることによって、低分子単独では得られない生体機能や治療効果を実現できる可能性を示すものである。本研究では、低分子・中分子合成医薬品、抗体・生物製剤および近年登場している核酸医薬などバイオ医薬品に次ぐ、第3の医薬モダリティとして自己分子組織化により薬効を発揮する新しい創薬原理を創出することを狙いとする。

### 2. 研究の目的

分子組織化を基盤とする新しい創薬基礎を構築するに当たり、我々が展開してきた抗酸化薬の組織化を出発とし、さらに新たな展開を図る。具体的な研究計画を下記にまとめる。

- i) スフェア型自己組織化薬の開発：これまで研究してきた副反応を低減させた自己組織化抗酸化剤を時空間的に局在化させ、抗酸化と局所疾患との相関を追究するとともに、さらにアミノ酸及び短鎖脂肪酸などを基盤とする組織化薬の設計をはかり、一般化を進める。
- ii) ラダー型自己組織化薬の開発：これまでオリゴ核酸の配列認識能を利用し、一般的には全く反応しない官能基どうしが、隣接基の配

列基の設計で高選択的に反応を引き起こすことを実証した。本研究では単体では非選択的な作用により不十分な効果や副作用の原因になる低分子を、配列選択的にRNAの所望の位置に導入する技術を確立する。

iii) ネットワーク型自己組織化薬の開発：これまで低分子ペプチド脂質の自己組織化に伴うゲル化反応をがん細胞内特異的に引きおこし、がん細胞選択的に細胞毒性を高度に制御する方法を見いだした。本研究ではがん細胞選択的薬効ペプチド脂質の開発、ペプチド脂質の細胞内輸送・動態と細胞死滅メカニズムの解明、がん細胞内亢進酵素を利用したがん細胞選択性の向上、がん細胞特有の細胞内環境を利用したがん選択性の向上等の検討を行う。

### 3. 研究の方法

- i) スフェア型：これまで、分子量 10KDa 程度で代謝可能な親-疎水型ブロック共重合体の疎水部に抗酸化能を創り込む事で自己組織化による毒性回避を達成してきた。この自己組織化抗酸化剤(RNP)の運動能力に対する効果と放射線治療に対する保護効果を検討した。また、同様の原理でオリゴアミノ酸及び短鎖脂肪酸をブロック共重合体に創り込み、その薬理効果を主に肝障害、糖尿病、がん等への効果を主にマウスモデルにて検証した。
- ii) ラダー型：100 前後のオリゴ核酸をデザインしシチジン特異的に芳香族分子、ペプチド分子ならびにシクロデキストリンの挿入を行った。また、8-nitro-cyclicGMP を標的にした創

薬を目指し、8-ニトログアニン誘導体を共有結合的に捕捉する分子を開発した。

iii)ネットワーク型：ペプチド脂質の自己組織化を利用した抗ガン活性開発に注力し、これまでがん細胞内のみであったゲル化反応をpHなどの腫瘍環境変化やリン酸化酵素などで応答するゲル化材料の設計を進めた。

#### 4. これまでの成果

**抗酸化剤**：上述したように、副作用を極限まで低減し、バイオアベイラビリティを向上させたRNPの特徴を利用してラット高強度走行(40m/分)に対する効果を検証した。低分子抗酸化剤はその毒性に基づき、投与量依存的に走行時間が減少したのに対し、RNPでは増加し、0.69mmol/kgではなんと50%近く走行時間が増加することを確認した。放射線治療に対する効果を担がんマウスに事前に静脈投与する事で検証した。RNPのようなナノ粒子は腫瘍組織に集積しやすく、腫瘍組織内のROSを消去するものの、放射線による腫瘍増殖抑制効果を減弱することなく副作用を低減し、生存率を3倍程度に増加させた。

**自己組織化アミノ酸**：アミノ酸は筋肉や酵素など生体の構成成分としてのタンパク質の基本単位であるだけでなく、生体中で様々な生理反応を担う重要な分子であるにもかかわらず、高い水溶性のため、経口投与しても殆ど血中にとりこまれず、また極めて速やかに代謝されるため、効果的な利用が困難であった。このような問題に対応するため我々は最近、ポリエチレングリコール-b-ポリアミノ酸ブロック共重合体の自己組織化に注目し、アミノ酸を供給する分子組織化薬の設計を進めた。尿素回路で重要な働きを示すオルニチンを自己組織体に組み込み、肝障害を低減させることに成功した。実際、オルニチン組織体の投与によりアセトアミノフェン(APAP)による肝障害で上昇する血中アンモニアレベルを劇的に低減させることを実証した。他のいくつかのアミノ酸や類似化合物の自己組織体の合成に成功しており、その効果も確認しつつある。

**自己組織化短鎖脂肪酸**：大腸内細菌により産生されるプロピオン酸や酪酸などの短鎖脂肪酸(SCFA)は、その鎖長に応じて様々な生理機能が報告されている。しかしながら短鎖脂肪酸は、その溶解性やにおいなどにより投与方法の問題があるだけで無く、低分子のため代謝が早く、扱いが困難であり、実質的效果には限界がある。そこで時空間的に短鎖脂肪酸を放出する新しい分子組織化薬の設計を行った。具体的にはプロピオン酸や酪酸などを側鎖に有するPEG-b-ポリ(ビニルエステル)を設計し、その効果を検証した。短鎖脂肪酸はヒ

ストンデアセチル化酵素(HDAC)やGタンパク質共役受容体(GPR)等に作用し、炎症や肥満や糖尿病に効果を示すことが報告されている。PEG-b-ポリ酪酸ビニルからなる組織体(NanoBut)は特に糖尿病、放射線治療増強剤、非アルコール性脂肪肝(NASH)に高い効果を実証した。他の短鎖脂肪酸でも効果が得られつつある。

**RNAの選択的化学修飾反応**：RNAの隣接基効果を利用し、シチジンに、芳香族分子、ペプチド分子ならびにシクロデキストリンの導入に成功した。また、有機溶媒中で8-ニトログアニン誘導体を共有結合的に捕捉する分子合成に成功した。

**ペプチド脂質組織化による薬理活性制御**：ペプチド脂質の自己組織化を利用したがん細胞内のゲル化をpHやリン酸化酵素(キナーゼ)に応答してゲル化する脂質ペプチド合成に成功した。

#### 5. 今後の計画

これまですすめてきた抗酸化型自己組織化ナノ粒子に加え、アミノ酸、短鎖脂肪酸型の自己組織化薬の作製が順調に進み、その評価も出つつある。薬物動態や分子生物学的評価に関しては時間がかかる評価のため、令和3年度に集中して進めることとしている。また、RNA隣接基効果、ゲル化に関しては細胞内から動物試験評価へと展開していく。

#### 6. これまでの発表論文等

1. Ahram Kim, et al, Antioxidant nanomedicine significantly enhances the survival benefit of radiation cancer therapy by mitigating oxidative stress-induced side effects, *Small*, accepted
2. Takuto Toriumi, et al., An Antioxidant Nanoparticle Enhances Exercise Performance in Rat High-intensity Running Models, *Adv. Health. Mat.*, in press
3. Babita Shashni, et al, Management of Tumor Growth and Angiogenesis in Triple-Negative Breast Cancer by using Redox Nanoparticles, *Biomat.*, in press
4. Ting Mei, et al, Fibrinolytic Tissue Plasminogen Activator Installed Redox-Active Nanoparticles (t-PA@iRNP) for Cancer Therapy, *Biomat.*, in press
5. T. Maruyama\* and W. K. Restu, Intracellular self-assembly of supramolecular gelators to selectively kill cells of interest. *Polymer J.* 52, 883-889 (2020).
6. W. Kartika Restu, et al, Hydrogel Formation by Short D-peptide for Cell-culture Scaffolds. *Mater. Sci. Eng. C* 111, 110746 (2020).
7. K. Kaneko, et al, One-Step Biotinylation of Cellulose Paper by Polymer Coating to Prepare a Paper-Based Analytical Device. *Anal. Chem.* 92, 1978-1987 (2020).
8. T. Yoshitomi\*, et al, Investigations of Chirality Effects on Undifferentiated State of Mesenchymal Stem Cells Using Soft Nanofibrous Oligopeptide Hydrogels. *Anal. Sci.*, 37(3):539-543. (2020)

#### 7. ホームページ等

[https://talc.ims.tsukuba.ac.jp/~nagasaki\\_lab/index.html](https://talc.ims.tsukuba.ac.jp/~nagasaki_lab/index.html)