

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究課題提案型)

研究期間：2008～2010

課題番号：20200007

研究課題名(和文) 分子コンピュータ内蔵リポソーム：自律的に考え判断するドラッグデリバリーシステム

研究課題名(英文) A liposome encapsulating molecular computer: an autonomously judging drug delivery system.

研究代表者

庄田 耕一郎 (SHOHDA KOH-ICHIROH)

東京大学・大学院総合文化研究科・助教

研究者番号：00401216

研究成果の概要(和文)：研究開始前、リポソーム内部に分子コンピュータ RTRACS を内蔵した複合システムを構築することに成功していた。この複合システムに、外部から入力分子を膜透過させる機能をもった分子アンブレラ(DNA-コール酸連結分子)を開発し、通常ではほとんど膜透過しないオリゴ DNA/RNA 分子を膜透過させることに成功した。リポソーム型 DDS を生体に応用する場合、リポソームは多様なストレスを受けて不安定化される。そこで、極限環境である、高温かつ激しい対流が起こる過酷な条件にあえてリポソームを晒し、その安定性を検討した。その結果、PCR 条件(max 94℃)でも二分子膜はバリア能を保持することを見出した。また、DDS に有利なジャイアント・ユニラメラ・ベシクル(GUV)を、生理的塩濃度かつオイルフリー条件で構築できる新規 GUV 調製法の開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：I had developed a liposome encapsulating molecular computer: RTRACS. In the present study, a molecular umbrella (DNA-cholic acid conjugate) which permeated DNA/RNA molecule through lipid bilayer membrane was successfully synthesized. In order to check the limitation of liposome, a giant liposome was applied to PCR conditions (high temperature and hard convection). Consequently the giant liposome maintained the shape and barrier capability under the PCR conditions. The unilamellar liposome is useful for the liposome-based DDS research. Therefore we developed a novel method for giant unilamellar vesicle (GUV) preparation which based on the classical Bangham's method (natural swelling method of lipid film). Many GUVs can be prepared in the physiological condition (containing 150mM NaCl and 10mM MgCl₂) without the support of oil.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	10,000,000	3,000,000	13,000,000
2009年度	9,700,000	2,910,000	12,610,000
2010年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
年度			
年度			
総計	25,400,000	7,620,000	33,020,000

研究分野：医歯薬学・総合領域

科研費の分科・細目：境界医学、情報学・応用薬理学、生体生命情報学

キーワード：ドラッグデリバリー、生命分子計算

1. 研究開始当初の背景

(1) 分子コンピューティング研究が基礎から応用のステージに移行しつつあった。

(2) ドラッグデリバリーシステムの改良による薬理効果増強・副作用低減が求められていた。

2. 研究の目的

- (1) インテリジェントな DDS のため、分子コンピュータ RTRACS への入出力機構の開発。
- (2) システムのベースとなるリボソームの極限環境下での振舞いを研究。
- (3) ジャイアント・ユニラメラ・リボソームの新規調製法の開発。

3. 研究の方法

- (1) 入出力に必要なオリゴ DNA/RNA の膜透過を促進する分子アンブレラを合成する。
- (2) 生体内の様々な環境下で安定に存在するリボソームを作るため、過酷な環境 (PCR 条件) でリボソームの安定性を調べる。
- (3) DDS に有利な、ジャイアント・ユニラメラ・ベシクルの新規調製法を開発する。

4. 研究成果

- (1) 分子アンブレラの合成に成功し、また DNA/RNA の膜透過促進活性を示すことを確認した。現在、成果を投稿準備中。

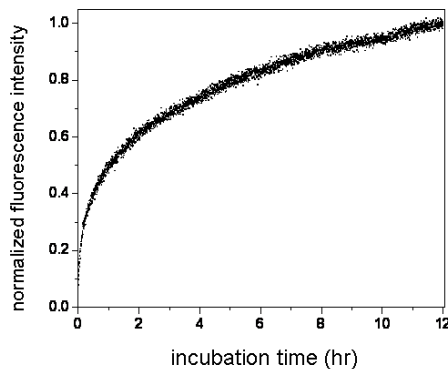


図1 分子アンブレラによる DNA の膜透過の時間変化。膜透過した DNA 量に比例して蛍光強度が増加する。

(2) リボソームを高温・温度変化・激しい対流が生じる環境下すなわち PCR 条件に晒し、リボソーム内部に封入した PCR 酵素反応が、安定に進行するかどうかを調べた。その結果、PCR 条件下でもリボソームのバリア能は保持され、安定に酵素反応が進行することを見出した。また、PCR の成功率が、リボソームサイズに依存することを見出した。この成果は、Soft Matter 誌に掲載された。

(3) 生理的塩組成かつオイルフリーな条件で、ジャイアント・ユニラメラ・ベシクル (GUV) を構築するため、古典的な GUV 調製法である Bangham 法 (脂質フィルム・静置水和法) に立ち帰った。Bangham 法およびそれを modify した変法すべてを徹底的に追試した結果、150mM NaCl および 10mM MgCl₂ 存在下の生理的条件下で、従来よりも高い効率で GUV を調製できる方法を開発することに成功した。この成果は、Langmuir 誌へ投稿準備中である。

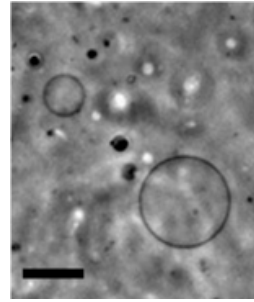


図2 新規調製法で作られた GUV。スケールバーは 10 μm 。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

- ① 丸直人、庄田耕一郎、菅原正、Successive Fusion of Vesicles Aggregated by DNA Duplex Formation in the Presence of Triton X-100、*Chem. Lett.* 2008, 37, 340-341. 査読有
- ② 北島哲郎、瀧ノ上正浩、庄田耕一郎、陶山明、Design of Code Words for DNA Computers and Nanostructures with Consideration of Hybridization Kinetics、*Lect. Notes Comput. Sc.* 2008, 4848, 119-129. 査読有
- ③ 瀧ノ上正浩、木賀大介、庄田耕一郎、陶山明、Experiments and simulation models of a basic computation element of an autonomous molecular computing system、*Phys. Rev. E*, 2008, 78, 041921. 査読有
- ④ 瀧ノ上正浩、木賀大介、庄田耕一郎、陶山明、RNA oscillator: limit cycle oscillations based on artificial biochemical reactions、*New Generation Computing*, 2009, 27, 107-127. 査読有
- ⑤ 酒井洋子、馬渡依子、山崎聖在、庄田耕一郎、陶山明、Construction of AND gate for RTRACS with the capacity of extension to NAND gate、*Lect. Notes Comput. Sc.* 2009, 5877, 137-143. 査読有
- ⑥ 庄田耕一郎、田村美恵子、景山義之、鈴木健太郎、陶山明、菅原正、Compartment size dependence of performance of polymerase chain reaction inside giant vesicles、*Soft Matter* 2011, 7, 3750-3753. 査読有

[学会発表] (計 6 件)

- ① 庄田耕一郎 et al., A vesicle encapsulating molecular computer: as a model system of cellular life、日本生物物理学会年会 2009 於；徳島
- ② 庄田耕一郎 et al., RNA を入出力分子と

する分子演算システム RTRACS、計測自動制御学会年会、2009 於；横浜

- ③ 庄田耕一郎 et al., 分子アンブレラー DNA 複合分子（コール酸修飾 DNA）のリボソーム膜透過作用の研究、日本化学会年会 2010 於；大阪
- ④ 庄田耕一郎 et al., Molecular computing reaction in the cell-sized liposome、日本生物物理学会年会 2010 於；仙台
- ⑤ 庄田耕一郎 et al., Development of molecular NAND gate as function module of autonomous computing system RTRACS、日本生物物理学会年会 2010 於；仙台
- ⑥ 庄田耕一郎 et al., 分子アンブレラー DNA 複合分子の二分子膜透過機能の研究、日本化学会年会 2011 於；横浜

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://dna.c.u-tokyo.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

庄田 耕一郎 (SHOHDA KOH-ICHIROH)
東京大学・総合文化研究科・助教
研究者番号：00401216

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者 ()

研究者番号：