

【特別推進研究】

理工系

研究課題名 分子組織化に立脚した革新的医薬品の分子設計



筑波大学・数理物質系・教授

ながさき ゆきお
長崎 幸夫

研究課題番号：19H05458 研究者番号：90198309

キーワード：自己組織化薬、抗酸化、パーキンソン病、遺伝子、がん

【研究の背景・目的】

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。本研究成果は、革新的な創薬産業創出の基盤となり患者に優しい医療技術の創生に繋がるものと期待される。

【研究の方法】

「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型材料の組織化を中心とし、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。

- 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、脂質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。
- 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効果が十分でなかったり、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認する。
- 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起こし、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細胞選択性の向上等の検討を行う。

【期待される成果と意義】

100年以上に及ぶ有機合成薬から21世紀に入り酵素や抗体を中心としたタンパク質薬が実用化され、創薬のパラダイムシフトが実現しつつある。鍵と鍵穴を作用機序とする酵素や受容体をターゲットとするバイオ医薬品は著しい効果を示すことで高く着目されたものの、著しく薬価が高騰しているのに加え、全く効果の伴わない症例や有効例でもしばしば死に至る程極めて重篤な副作用も見られ、まだまだ問題が多い。このようなバイオ医薬品を基本とする創薬ターゲットに対して、これまであまり着目されていなかった分子組織化をターゲットとし、薬理活性が高く、副作用の少ない新しい創薬を狙う。このような切り口は右図に示すように我が国発の新しい創薬領域を構築する道である。

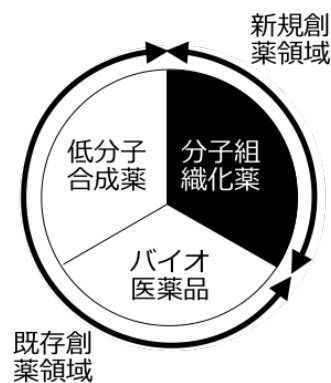


図. 将来の創薬領域

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Yukio Nagasaki, Design and Application of Redox Polymers for Nanomedicine, *Polymer Journal*, (Review), Volume 50, No. 9, 821-836(2018). (10.1038/s41428-018-0054-6)
- Long Binh Vong, Shinya Kimura, Yukio Nagasaki, Newly designed silica-containing redox nanoparticles for oral delivery of novel TOP2 catalytic inhibitor for treating colon cancer, *Advanced Healthcare Materials*, Vol.6,1700428(2017) (0.1002/adhm.201700428)

【研究期間と研究経費】

令和元年度—令和5年度 481,700千円

【ホームページ等】

http://www.ims.tsukuba.ac.jp/~nagasaki_lab/index.htm
happyhusband@nagalabo.jp