

令和 4 年 2 月 17 日
岡山大学
科学技術振興機構 (JST)

光で狙った細胞を死滅させる新技術の開発 ～副作用のない光がん治療法に向けて～

◆発表のポイント

- ・細胞を死滅させる技術は、がんの治療に利用されています。
- ・細胞をアルカリ化する光感受性タンパク質を用いることで、光で狙った細胞を死滅させる新技術を開発しました。
- ・周りの正常な細胞には毒性を与えず、がん細胞を選択的に死滅させる「副作用のない光がん治療法」の開発につながると期待できます。

岡山大学学術研究院医歯薬学域（薬）の須藤雄気教授、小島慧一助教、同薬学部の中尾新学部生の共同研究グループは、細胞をアルカリ化する光感受性タンパク質を用いることで、光で狙った細胞を選択的に死滅させる新技術の開発に成功しました。

細胞を死滅させる技術は、がんの治療に利用されています。これまで、細胞を死滅させる方法としては、主にくすり（薬剤）が用いられてきました。しかしながら多くのくすりは、目的のがん細胞だけでなく周囲の正常な細胞にも作用してしまい、投与によって毒性（副作用）を引き起こしてしまうという課題がありました。本研究で開発した「光細胞死滅法」をヒトのがんへと適用することで、周囲の正常な細胞には毒性を与えず、狙ったがん細胞のみを死滅させることが可能な「副作用のない光がん治療法」の開発につながると期待できます。

本研究成果は、アメリカ化学会誌「*Journal of the American Chemical Society*」電子版（現地時間（米国東部標準時）：2月17日）に掲載される予定です。

◆研究者からのひとこと

私は薬学部の授業や病院・薬局実習を通して、薬物治療がもたらす副作用を肌で感じ、それを改善できる可能性を持つ“光”を用いた医療を実現したいとの思いを胸に研究を行ってきました。
今回開発した光細胞死滅法を発展させることで、将来的には光を用いたがんの治療法を開発し、医療技術の向上に貢献したいです。



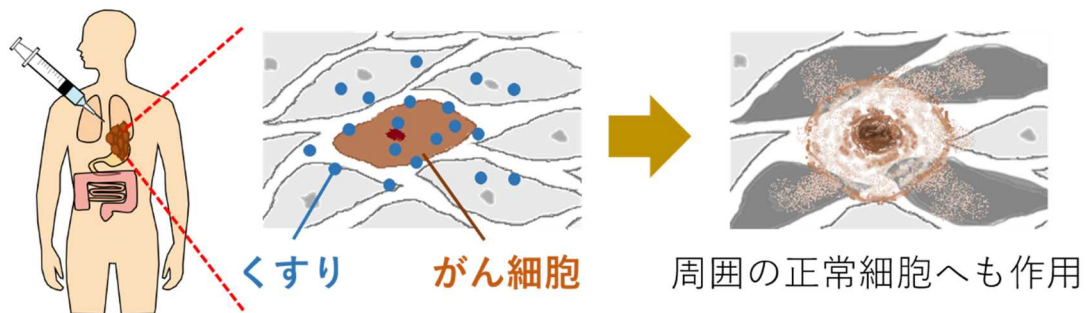
中尾学部生（薬学部6年生）

PRESS RELEASE

■発表内容

＜現状＞

私たちの体はおよそ 37 兆個の細胞から構成されています。体の中でそれぞれの細胞は働き、私たちの生命活動を維持していますが、一方で、働きが異常になった細胞も一定数生まれてしまいます。このような細胞は通常、自死（アポトーシス）^{※1} することで、体の中から取り除かれます。もし自死の機構が破綻してしまうと、異常細胞が取り除かれることなく増え続け、「がん」となって体をむしばみ、最悪の場合、死に至ってしまいます。そのため、細胞を人為的に死滅させる技術を開発することは、がんの治療に役立つと言えます。これまで、細胞を死滅させる方法としては、主にくすり（薬剤）が用いられてきました。しかしながら、多くのくすりは、目的のがん細胞だけでなく周囲の正常な細胞にも作用してしまい、投与によって毒性（副作用）を引き起こしてしまうという課題がありました（図1）。そのため、目的の細胞だけを選択的に死滅させることができれば、副作用のない画期的ながん治療法を実現できると期待できます。



【図1】くすりを用いたがん治療法。副作用が課題となっている。

＜研究成果の内容＞

生物の細胞膜には、光によって働くレチナールタンパク質^{※2}が存在します。私たちは、その中の一つであるアーキドロプシン-3（略称：AR3）に注目しました。AR3は、細胞の内側から外側へと水素イオン（ H^+ ）を運ぶ性質を持ちます。そのため、細胞の中の水素イオン濃度を低下、すなわちアルカリ化させることができます。細胞のアルカリ化は自死の引き

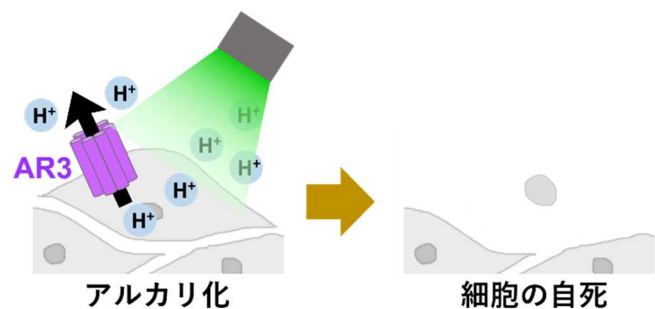


図2：AR3を用いた細胞のアルカリ化と自死。

金になると考えられていたため、私たちは「AR3の働きによって細胞をアルカリ化すれば、光で細胞を自死させることができるのではないか？」と考え、その実証に取り組みました（図2）。

ヒトの培養細胞にAR3を合成させた後、緑色の光を当てるとAR3の働きによって細胞の中がアルカリ化され、3時間程度でほとんどの細胞が自死することが分かりました（図3）。さらに、多細胞動物の実験モデルとして有名な線虫の感覚神経^{※3}にAR3を合成させた後、緑色の光を当てると、化学物質への感覚神経の応答反応が低下し、感覚神経が死滅したと考えられました（図3）。すなわち、細胞の中をアルカリ化する光感受性タンパク質を用いることで、光で狙った細胞のみを死滅さ

PRESS RELEASE

せる新技術を開発することに成功しました。

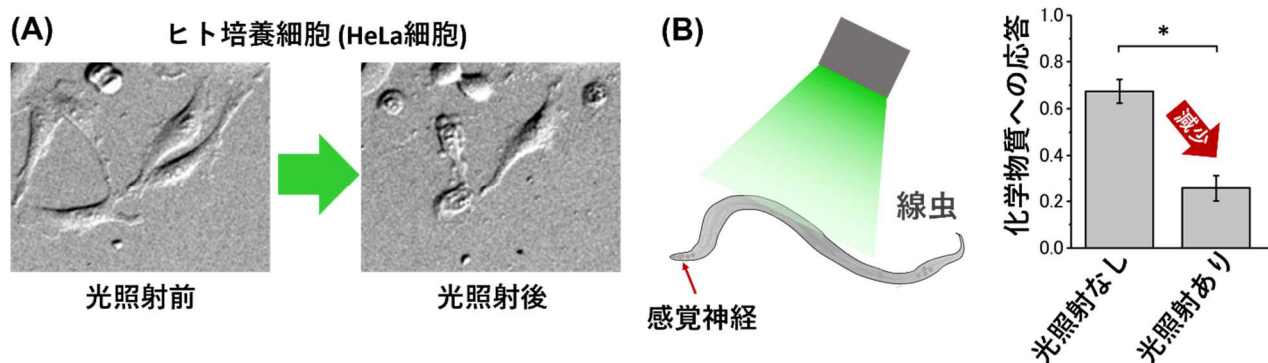


図3：(A) 光によるヒト培養細胞の形態変化。細胞は自死し、球状へと変化する。(B) 光による線虫の感覚神経の死滅。化学物質への応答が減少し、神経細胞が死滅したと考えられる。

<社会的な意義>

細胞を死滅させる技術は、がんを治療する上で必要不可欠です。レーザーやLEDといった光学技術の進展により、最近では、体の中の狙った部位のみに光を当てることも可能となってきています。そのため、遺伝子工学技術を用いてAR3をがん細胞へと導入し、私たちが開発した「光で細胞を死滅させる技術」を利用することで、目的のがん細胞だけを選択的に死滅させることが可能となり、周囲の正常細胞への副作用のない画期的ながん治療法につながると期待できます(図4)。

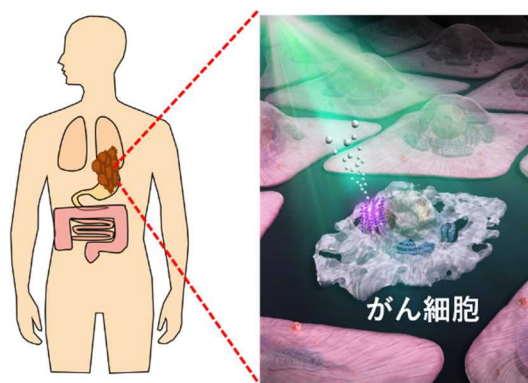


図4：副作用のない光がん治療法

■論文情報

論文名：Phototriggered Apoptotic Cell Death (PTA) Using the Light-Driven Outward Proton Pump Rhodopsin Archaelhodopsin-3

掲載紙：Journal of the American Chemical Society

著者：Shin Nakao, Keiichi Kojima, Yuki Sudo

DOI：10.1021/jacs.1c12608

URL：https://doi.org/10.1021/jacs.1c12608

■研究資金

本研究は、科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業 CREST「光の特性を活用した生命機能の時空間制御技術の開発と応用」研究領域における研究課題名「ファイバーレス光遺伝学による高次脳機能を支える本能機能の解明」(JPMJCR1656)、文部科学省科学研究補助金(基盤研究 B: 18H02411、21H02446、新学術領域研究: 19H04727、19H05396、21H00404、萌芽研究: 20K21482、若手研究: 19K16090、21K15054)などの支援を受けて実施しました。



PRESS RELEASE

■補足・用語説明

※1 自死（アポトーシス）

細胞の死滅方法の一つであり、細胞集団（例：私たちヒトの体）の状態を正常に保つために積極的に引き起こされるプログラム化された細胞の死。

※2 レチナールタンパク質

ビタミン A のアルデヒド型であるレチナールを持つ 7 回膜貫通型タンパク質の総称。ヒトから微生物まで幅広い生物種が持つ光感受性のタンパク質である。

※3 感覚神経

線虫の体の前方に存在する感覚器。化学物質（例：塩やエタノール）や温度を感知する働きを持つ。

<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域（薬）

教授 須藤 雄気（すどう ゆうき）

TEL：086-251-7945

メール：sudo[at]okayama-u.ac.jp

岡山大学学術研究院医歯薬学域（薬）

助教 小島 慧一（こじま けいいち）

TEL：086-251-7980

メール：keiichikojima[at]okayama-u.ac.jp

<JST事業に関すること>

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ

保田 睦子（やすだ むつこ）

TEL：03-3512-3524

メール：crest[at]jst.go.jp

<報道担当>

科学技術振興機構 広報課

TEL：03-5214-8404

メール：jstkoho[at]jst.go.jp

