

イノベ 見て歩き

連載：第17回

社会実装につながる研究開発現場を紹介する「イノベ見て歩き」。第17回は、超分子の特性を生かし、多種多様なバイオ化合物を細胞内に効率的に導入できる「変幻自在ポリマー」の開発と実装に取り組む、熊本大学大学院生命科学研究部製剤設計学分野の東大志准教授に話を聞いた。

多様な化合物を細胞内に効率的に導入「変幻自在ポリマー」を開発、実装へ

東大志

Higashi Taishi

熊本大学 大学院生命科学研究部 製剤設計学分野 准教授
2022年よりA-STEP研究代表者

ポリロタキサンが基本骨格 文字通り「分子を超えた分子」

超分子を使って、核酸やたんぱく質をはじめとするさまざまなバイオ化合物を効率的に細胞内に運べる画期的なドラッグデリバリーシステムを開発していると聞き、熊本大学大江キャンパスを訪ねた。閑静な住宅街に位置するキャンパス内には、多様な薬用植物が植えられた薬草パークが広がっている。2024年に創立50周年を迎える大学院生命科学研究部製剤設計学研究室の東大志准教授はバイオ化合物を細胞内に運ぶ「変幻自在ポリマー」を開発し、研究を進めている。

開発したポリマーは「ポリロタキサン」を基本骨格とした超分子から成る。超分子とは複数の分子が集合

してあたかも1つの分子のようにふるまう物質で、構成成分単体では成し得ない多くの機能を発現することから、文字通り「分子を超えた分子」として注目されている。超分子を専門とする薬学研究者は少なく、そこに自らの優位性があると東さんは語る。

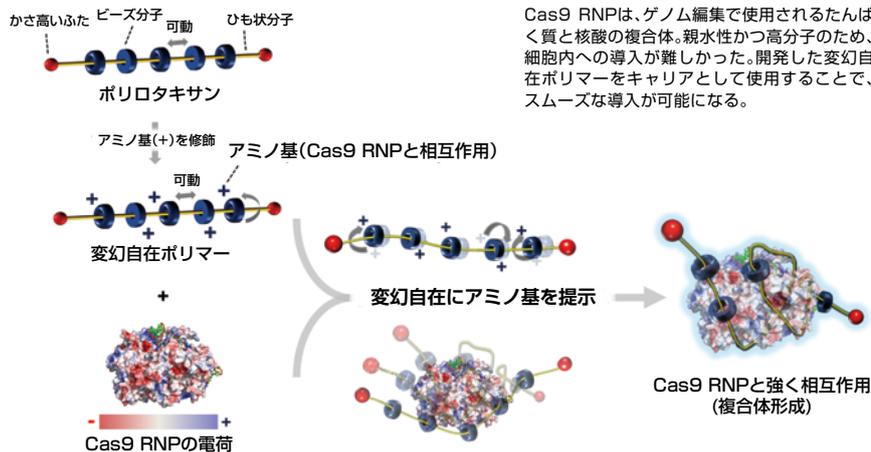
ポリロタキサンは「シクロデキストリン」というビーズ状の分子を細長いひも状分子であるポリエチレングリコールにいくつも通して、両端をふさいだ化合物。シクロデキストリンは、ポリエチレングリコールの鎖に沿って動くことができるため、運びたい化合物と相互作用する官能基を付けることで、運びたい化合物の形や電荷分布に合わせて変形し、化合物を抱え込んで細胞内に運ぶという仕組みだ。

ゲノム編集Cas9 RNPに着目 世代を重ね、全閉門をクリア

さまざまな化合物の運搬が見込める変幻自在ポリマーだが、東さんらはゲノム編集に不可欠なCas9 RNPに着目した(図1)。Cas9 RNPは、DNAを切るはさみの役割を持つたんぱく質「Cas9」と、どの配列を切るかの指針となる「ガイドRNA」と呼ばれる核酸の複合体。親水性の高分子のため、単独では細胞に取り込まれず、従来のキャリアでは効率よく細胞内に導入できない。また、なんとか導入できても、たんぱく質や核酸を分解する酵素が多く含まれる「エンドソーム」内で、大部分が分解されてしまう。このようにCas9 RNPを細胞内に取り込むためには突破すべき閉門がいくつもあった。

具体的には、Cas9 RNPとキャリアが相互作用で結びつくことやそれが細胞内に多く取り込まれること、細胞に入った後はエンドソームで分解される前に脱出すること、さらにキャリアからCas9 RNPを細胞内に放出して核内に移行させることなどだ(図2)。これらの課題に対して、東さんらはまず、ポリロタキサンに「ビスアミノエトキシエタン」と呼ばれる官能基を用いて超分子を構築。完成した第1世代はCas9 RNPと強く相互作用し、従来の方法に比べて多くのCas9 RNPを細胞内に導入

図1 ポリロタキサンの構造と開発した変幻自在ポリマー



することに成功したが、エンドソーム脱出という課題が残った。

次に作成した第2世代では、官能基を「ジエチレントリアミン」に変更し、エンドソーム脱出能の実現に成功。さらに細胞内でCas9 RNPを放出するようにひも状分子に工夫を加えた第3世代、第4世代を経て、第5世代ではCas9 RNPを細胞内に取り込む全ての関門をクリアした(図3)。「第5世代の変幻自在ポリマーに搭載したCas9 RNPは、市販の最高水準のキャリアと比較して、導入効率が優れており、安全性においても現時点では懸念となるような結果は得られていません」と成果を語る。

A-STEPで第7世代の実現へ新しく「超分子薬学」を設立

A-STEPのトライアウト採択期間中に実用性のあるCas9 RNPキャリアの開発に成功した東さん。他の化合物での変幻自在ポリマーの有用性の証明、Cas9 RNPキャリアにさらに磨きをかけた第6世代への進展を目指して同制度の育成型に応募し、採択された。現在は、Cas9 RNP導入用試薬として提供可能なところまでブラッシュアップし、他の化合物に関しても、細胞内導入用キャリアとして有用であることを明らかにするなど、さらなる成果を上げている。

今後は、人体の特定の臓器に薬剤などを運ぶことができる第7世代の実現も目指して、研究を進めていきたいと語る。「新しい薬効成分の開発時やパンデミックのような緊急の際に、安価かつ容易で効率的に使えるキャリアとして変幻自在ポリマーを提供できるといいですね」と東さん。全身投与に向けた戦略も考え中だ。

これまでの研究の道りでは、失敗を繰り返す

時期もあったと東さんは振り返る。その時に助けになったのが、東さんの研究室に在籍する田原春徹さんをはじめとした研究室の学生の存在だという。「うまく行かない時でも、彼らの高い手技を

信頼していたので、停滞することなく前へ進めました」と語る。

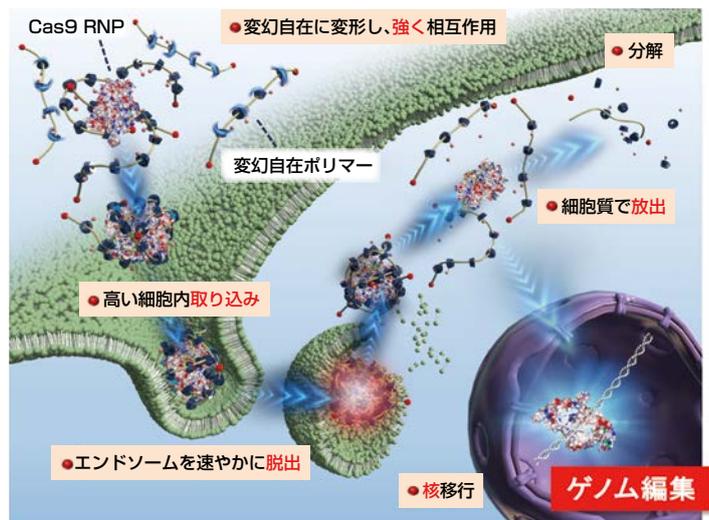
さらに育成型では、社会実装サポートのために各課題につく「推進アドバイザー」の存在も大きいと話す。「推進アドバイザーの方には、実用化に向けた研究であっても科学としてのメカニズムを明らかにすることが大事だと助言いただき、それが第7世代へ進化させる際のヒントになりました」。

また、東さんらはひも状だったポリロタキサンを両端を結合させてネックレス状にした「ポリカテナン」

の合成にも成功している。現時点では何に活用できるかは未知数だが、新しい研究素材としての可能性が見込まれる。シクロデキストリンに始まる超分子という薬学では珍しい分野の研究を長年続けてきた東さん。現在はそれを発展させるべく、超分子と薬学を融合させた「超分子薬学」と名付けた新たな学問分野を設立している。2025年には「超分子ネオ機能研究会」を発足する予定だ。次世代の薬学の創生につながる東さんの挑戦は続く。

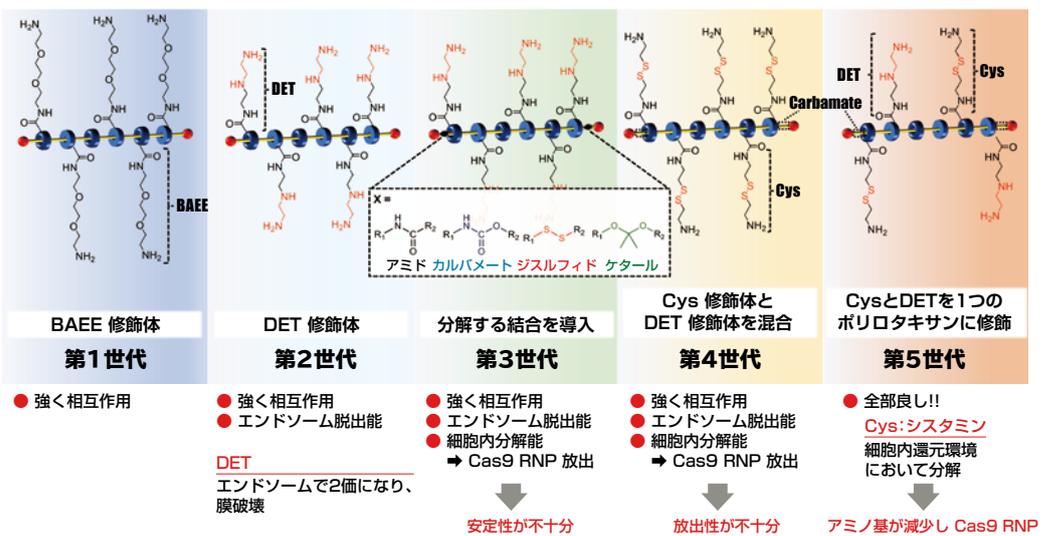
(TEXT:伊藤左知子, PHOTO:石原秀樹)

図2 変幻自在ポリマーによる関門突破機構



高いゲノム編集効率を発揮する状態でCas9 RNPを細胞内に進むには、複数の関門を突破する必要があります。

図3 変幻自在ポリマーの開発過程



試行錯誤を繰り返して到達した第5世代ポリマーに、今回の研究でさらに磨きをかけた。第5世代に搭載したCas9 RNPは、市販の導入用試薬として最も汎用性が高いとされるLipofectamine CRISPRMAXよりも細胞障害性が低く、同等以上の in vitroゲノム編集効率を誘導した。