

業績紹介：ハイブリッドリポソームのドラッグデリバリーシステムおよびがん治療

上岡龍一

(崇城大生物生命・A03 計画研究代表者)

論文題目：“ナノカプセルが拓く新たな医療の未来—ハイブリッドリポソームを中心に—”

著者：上岡龍一

雑誌巻号：Ohm Bulletin 46, 46-49 (2009)

(オーム社創立 95 周年記念号)

ドラッグデリバリーシステム (DDS) は、必要な時、必要な量の薬を目的とする患部に届けることであり、薬の副作用の軽減などの切り札となる技術である。この技術の鍵となるのが、薬を届けるカプセル (キャリア) である。本稿ではキャリアとして筆者らが独自に開発したハイブリッドリポソームを用いた DDS、さらにハイブリッドリポソーム単独での制がん効果について述べる。

ハイブリッドリポソームを用いた DDS

筆者らは、超音波照射という簡便な調製法によって、ベシクル分子とミセル分子から成るハイブリッドリポソーム (HL) を世界に先駆けて開発した (図 1)。天然由来のリン脂質と無毒性のミセル界面活性剤を用いて、素材および組成比を選択することで、サイズ、相転移温度、流動性などの物性をコントロールすることが可能である。HL は DDS として有用な素材である。

筆者らは、直径 100nm 以下で、均一、さらに長期間安定な DDS に適した HL を創製した。これまでに、創製した HL を用いて、以下のような実験を試みた。

非水溶性のニトロソウレア系抗がん剤 BCNU を HL に含有させて水溶液化し、脳腫瘍モデルラットの延髄部に局所投与した。結果として、副作用が少なくいちじるしい延命効果が得られた。さらに、血中での薬の滞留性も向上し、極めて少量の抗がん剤で抗腫瘍効果が得られた。このように、リポソームを DDS に用いる場合、薬物のキャリアとするのが一般的である。しかし、その後の研究で、筆者らは HL 自体ががん細胞の増殖を顕著に抑制することを見いだした。

ハイブリッドリポソームの制がん効果

がん治療におけるリポソームの研究は、抗がん剤を

包含する薬剤カプセルに関するものがほとんどである。筆者らは、リポソーム単独でがん細胞に選択的な細胞死 (アポトーシス) を誘導することを世界で初めて明らかにした。抗がん剤を含有しない HL のがん治療研究に関して、以下のような興味深い知見が得られている。(1) HL は、大腸がん、胃がん、肝臓がん、乳がん、腎臓がんなど広範囲な培養がん細胞に対して顕著な増殖抑制効果を示した。(2) がんモデルマウスやラットを用いた動物実験において、高い治療効果と安全性が認められた。(3) HL は正常細胞よりも流動性の高いがん細胞の細胞膜に特異的に融合・蓄積することを発見した。さらに、細胞膜から核にいたるアポトーシス誘導のシグナル伝達のメカニズムを明らかにした。(4) 生命倫理委員会の承認後、再発悪性リンパ腫や咽頭がんなどの末期患者に対する臨床でのパイロットスタディにおいて、高い安全性や延命効果、腫瘍の縮小効果を確認した (図 2)。以上のことから HL は、副作用のない新しいがん化学療法剤となる可能性がある。

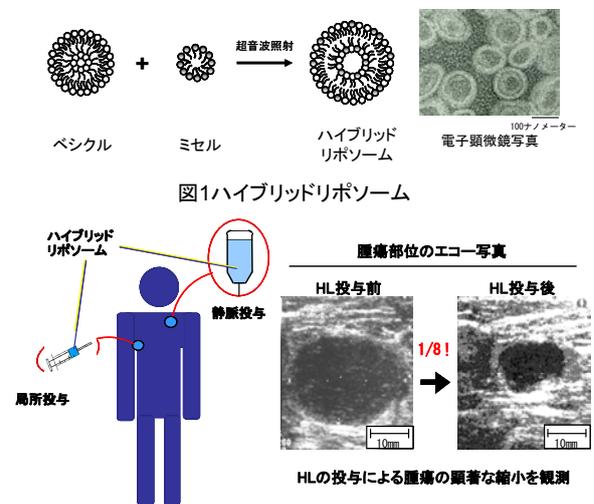


図2 ハイブリッドリポソームのみによるがん治療

近年、DDS におけるリポソームの応用は目覚しく発展し、従来の薬剤キャリアとしてだけでなく、遺伝子治療におけるリポソームベクターや免疫療法におけるリポソームワクチンなど様々な医療分野で新しい利用法が開発されている。本稿で紹介した HL については、患部への特異的な集積性を応用し、生体内のがん組織をイメージングするがん診断薬として、さらに、エイズなどの難治性疾患に対する新しい治療薬としての研究も進めている。

シンポジウム報告

日本生物物理学会第 47 回年会シンポジウム

「生体分子の揺らぎをはかる – How are biological molecules fluctuating?–」

石井邦彦

(理研・A01 公募研究代表者)

2009 年 10 月 31 日に、本学術領域領域代表・A01 班長の寺嶋正秀教授と A02 班長の片岡幹雄教授をオーガナイザーとして標記のシンポジウムが開催されました。本シンポジウムは 2009 年 10 月 30 日から 3 日間、徳島市で開かれた日本生物物理学会第 47 回年会の中で行われましたが、テーマ・参加者ともに本学術領域研究と深い関わりのあるものです。筆者は一講演者としてこのシンポジウムに参加する機会を得ましたので、以下にその紹介と感想を書いてみたいと思います。

本シンポジウムのテーマは生体分子の揺らぎで、特に種々の揺らぎ検出法に焦点を当てたプログラムが組まれました。各講演者と演題は以下の通りです。(敬称略、講演は英語)

1. 寺嶋正秀 (京都大学)、「熱力学で反応中のタンパク質の揺らぎを測る」
2. 川上勝 (北陸先端科学技術大学院大学)、「AFM を用いたタンパク質の内部揺らぎの定量的検出」
3. 石井邦彦 (理化学研究所)、「蛍光寿命の揺らぎを観る新しい蛍光相関分光法」
4. 高田彰二 (京都大学)、「蛋白質の大振幅ゆらぎと機能の分子シミュレーション研究」
5. 老木成稔 (福井大学)、「チャネル蛋白質の構造揺らぎと機能揺らぎの 1 分子測定」
6. 古水雄志 (崇城大学)、「がん細胞膜の揺らぎをターゲットとする制がん効果」
7. 片岡幹雄 (奈良先端科学技術大学院大学)、「中性子非弾性散乱で蛋白質の熱揺らぎを測る」

講演者は全員本学術領域の関係者の方で、我々にとってはおなじみの顔触れです。阿蘇の班会議で交流を深めたお陰もあって、興味深く講演を聴くことができ、揺らぎに対する様々な実験的・理論的アプローチについての理解を一層深めることができました。「揺らぎ」を生体機能を理解するキーワードとして、その重要性を広く訴えたいという寺嶋・片岡両先生の熱意が伝わってくるシンポジウムだったと思います。当日は大きな会場に立ち見が出るほどの盛況で、生物物理分野の研究者の間で揺らぎの問題が非常に注目されているということが感じられました。日本生物物理学会の次期会長には片岡先生が就任されるということで、本学術領域の発展とも連動する形で、揺らぎは生物物理の中心的な話題になっていくものと思われま

筆者個人はこれまで日本生物物理学会の会員ではありませんでしたが、今回の年會に初めて参加して、物理的手法による方法論の開発から生体機能の研究までをカバーする生物物理という分野の広さを知ることができました。その広がりの中に「揺らぎ」を鍵として共通項を見つけ、新しい体系化を目指すということは本学術領域の目標に通じるものでしょう。今後のこの流れの発展が注目されます。筆者にとっても、分光学の立場からどのような貢献ができるかを考える良い機会となりました。今後本学術領域の研究を通して少しでも形にしていければと思います。

最後になりますが、本シンポジウムに招待して下さいました寺嶋先生と片岡先生にこの場をお借りして深く感謝いたします。学会はもちろん、懇親会での会場中を巻き込んだ阿波踊り (本学術領域の先生方も参加されていました) や徳島の街と自然、特急「うずしお」の乗り心地に至るまで、すべてが貴重な経験でした。



新井グループの横田氏が第 82 回日本生化学会大会において 優秀プレゼンテーション賞と JB/OUP ポスター賞を受賞

新井宗仁

(産総研生物機能工学・A02 公募研究代表者)

平成 21 年 10 月 21 日 (水) から 24 日 (土) まで、神戸ポートアイランドで開催された第 82 回日本生化学会大会において、私の連携研究者である横田亜紀子研究員 (産総研生物機能工学) が、口頭発表において優秀プレゼンテーション賞を受賞し、ポスター発表において JB/OUP ポスター賞を受賞いたしました。前者は日本生化学会が主催で、一般口頭発表の演題の中から、学生および学位取得後 5 年以内の人を対象に約 100 件授与するものです。また後者は、The Journal of Biochemistry (JB) 誌のプロモーションのために昨年からは始まった賞で、日本生化学会とオックスフォード大学出版局 (OUP) が主催でポスターを審査し、5 点のポスターに与える賞です。対象者は「JB 誌の 2008 年 7 号～2009 年 6 号までに論文が掲載された著者がポスターのメンバーであること、ただし、JB に掲載された論文内容と異なる発表でよい」となっています。

私たちは今回、「タンパク質の変異ロバストネス：DHFR の網羅的一アミノ酸置換変異による解析」と題し、ジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) の網羅的 1 アミノ酸置換変異解析から得られた蛋白質の変異ロバストネスに関する知見について発表いたしました (発表者名：横田亜紀子、新井宗仁、高橋尚、山子知織、竹縄辰行、巖倉正寛 (産総研))。蛋白質は様々な変異に対して寛容であり、機能・構造・安定性を維持することができます。これを蛋白質の変異ロバストネス (mutational robustness) と呼びます。郷信広先生は、

これは蛋白質構築原理の一つであると考え、変異ロバストネスの原理 (the principle of mutational robustness) を提唱されました[1]。蛋白質は consistency principle と marginal stability を満たすと考えられますが、様々なアミノ酸置換が導入されてもこれらが満たされるような選択圧が働く、というのが変異ロバストネスの原理です。私たちの行っている網羅的 1 アミノ酸置換変異解析は、野生型配列近傍 (1 ハミング距離内) における完全な部分配列空間の適応度地形を特徴づけることに対応しており、変異ロバストネスの定量的解析が可能になります。現在までに得られた実験データを用いて適応度地形を作成した結果、DHFR の安定性と活性は高い変異ロバストネスを持つことが明らかになりました。また、安定性、活性、変異ロバストネスの 3 つが進化の選択圧であると考え、それらの「強さ」を比較した結果、DHFR の活性は現在も強い選択圧であることが示唆されました。現在のところ、DHFR の網羅的変異データベースは未完成のため、これらは予備的な結果ではありますが、上記のような概要は得られつつあると考えています。今後はデータベースを完成させ、分子進化における変異ロバストネスという概念の定量的解析を進めるのみでなく、蛋白質構築原理の理解や蛋白質の揺らぎ制御に向けて鋭意努力していきたいと思っております。

参考文献

[1] Go, N., The consistency principle revisited. In *Old and New Views of Protein Folding*, pp.97-105 (1999).



JB/OUP ポスター賞を受賞した横田さん (左) と JB 編集委員の鈴木明身・東海大教授 (右)。



鈴木グループの Qin Miao Huang さんが The 19th International Symposium of Hiroshima Cancer Seminar にて Best Poster Award を受賞

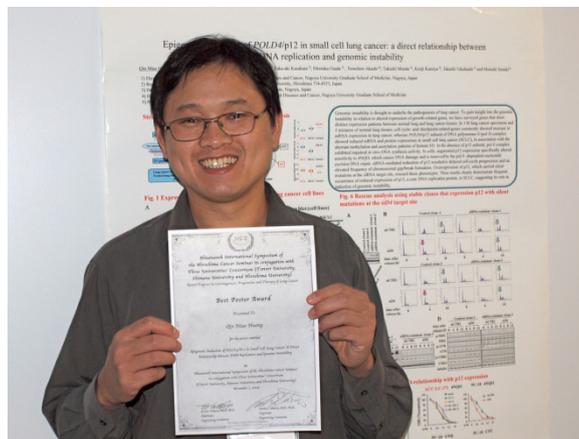
片岡幹雄（領域事務担当）

平成 21 年 11 月 1 日（日）に、International Conference Center (Hiroshima)で開催された The 19th International Symposium of Hiroshima Cancer Seminar in conjugation with Three Universities' Consortium において、本新学術領域研究の公募研究班員である鈴木元氏（A03 班、名古屋大学大学院医学系研究科分子腫瘍学分野）のグループの大学院生 Qin Miao Huang さんが、Best Poster Award を受賞されました。本領域からも心からお祝いしたいと思います。

（財）広島癌セミナーでは平成 2 年より「がんの予防・診断・治療」の開発推進と互いの研究レベルの向上を図るため、癌研究者による最先端の研究成果の発表と討論の場である国際シンポジウムを開催しております。シンポジウムにおきましては、organizer の田原榮一先生（広島大学名誉教授、財団理事長）および Curtis C. Harris 先生（NCI, USA）により若手研究者による優れた研究発表に対して 2 件の Best Poster Award が選定されました。受賞者は年会の懇親会席上で表彰され、財団から記念品と表彰状が授与されました。

Qin Miao Huang さんの研究発表タイトルは「Epigenetic reduction of POLD4/p12 in small cell lung cancer: a direct relationship between DNA replication and genomic instability」です。これまで、DNA 複製と発がんは密接な関連があるとされながら、

遺伝性のない一般的な癌においてその直接的な関連は明らかではありませんでした。Qin Miao Huang さんはこのチャレンジングな課題に、遺伝的揺らぎである genomic instability の観点から取り組みました。癌細胞には高頻度で genomic instability が存在しており癌の発生や悪性化に多大な影響を与えていることが知られています。この原因を明らかにするため、Qin Miao Huang さんは肺癌組織 158 例の Microarray 解析の結果を用いて、genomic instability 関連遺伝子の mRNA 発現プロファイル解析を行いました。その結果、本来癌で増加するはずの DNA 複製タンパク質 POLD4 遺伝子が、極めて生物学的悪性度の高い小細胞癌で特異的発現低下を示すことを見出しました。Qin Miao Huang さんは、この現象が実際の肺小細胞癌で観察される種々の病理学的表現型をうまく説明していることを様々な実験系を構築することによって示しました。今回の受賞はこの優れた研究発表に対して与えられたものです。また、遺伝的揺らぎである genomic instability の成因を明らかにし、その制御をめざすという研究は、本新学術領域研究の目的にも合致しており、今後の研究の展開が期待されます。



Best Poster Award を受賞した Qin Miao Huang さん