

研究室探訪②

山吉 麻子助教



病原性micro RNAを 狙い撃つ次世代 核酸医薬品の開発

ゲノムケミストリーから
メディカルサイエンスへ

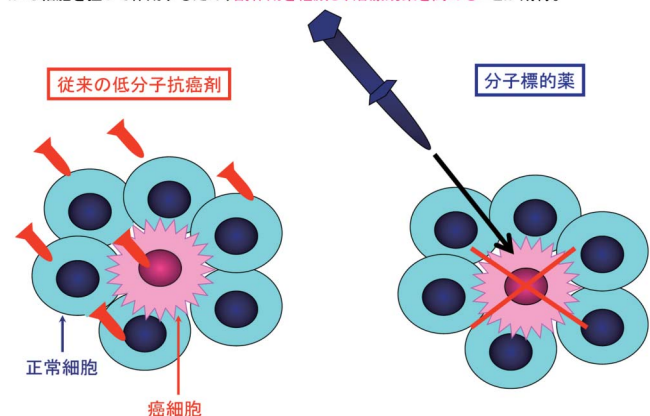
生命現象は核酸、タンパク質、多糖などの生体高分子、あるいは脂質などの分子集合体によって維持されています。本学の生体分子工学部門では、生命体とその生命維持のために備えている機能の基となる生体分子の研究により、生命活動や生存水準の向上に貢献する物質や材料の研究開発などを行っています。現在、山吉麻子助教は、生体高分子情報研究室に所属して、研究活動を行っています。

生体高分子情報研究室では、有機化学、物理化学、生化学、生物学、高分子化学などの観点から、遺伝子の化学に関わる研究を行い、総合的に生命現象の解析ならびに病気診断や病気治療につながる新規分子の開発を行っています。最終的には、難病に対する治療薬・治療法開発に向けて臨床試験への展開を目指します。

生体分子の研究が進むことで、ヒトの生命を脅かし、かつ治療困難である癌やエイズなど疾患は、生体高分子の機能発現あるいは発現異常によって引き起こされていることが分かってきています。生体高分子の機能や構造を解明することができれば、その知見に基づき、生体機能を制御することも可能であり、難病の治療も可能となります。ゲノムケミストリーからメディカルサイエンスへというわけです。

分子標的薬

- がん細胞の持つ特異的な性質を分子レベルでとらえ、それを標的として作用するようにつくられた薬。
- がん細胞を狙って作用するため、副作用を軽減し、治療効果を高めることが期待。



現在の医学の限界に挑戦する研究を

「実は、もともとは、医師を目指そうかとも考えていました。ところが、知人が癌で亡くなったときに、副作用でやせ細ったり、髪が抜けてきたりするのを見ていましたが、末期癌だと現在の医学では、治療方法がないわけです。そこで、医学の限界になんとか挑戦できないだろうか、今治らない病気を治せるような薬をつくれないうらなうかと思いました。それで京都工芸繊維大学に進学し、生体分子工学を専攻したわけです。研究は、試行錯誤の連続です。思い通り

にいかないことが多いですが、失敗の中に、思いもよらない発見があったりもします。そういう意味ではネガティブなデータはないと思います。」

現在、山吉麻子助教は「次世代核酸医薬品の開発」というテーマで、癌の治療薬の研究開発を行っています。「これまでの抗癌剤は、正常な細胞も標的としてしまい、様々な副作用を招来していました。そのため医療現場では、癌細胞のみを狙い撃ちできる医薬品が求められていました。この要望に応えるのが、分子標的薬です。これは、癌細胞の持つ特異的な性質を分子レベルでとらえ、その分子のみを標的として作用するようにつくられた薬です。標的となる遺伝子の配列を明らかにし、それに対応する分子設計を行うわけです。生体分子の分析によって、こうすれば癌を抑えられるはずという理論に基づいて開発されるのが分子標的薬ということになります。細胞の死に方には二つあります。ダメージを受けて壊死するのと、もう一つはプログラム死と言われるものです。オタマジャクシがカエルになると、しっぽがなくなりますが、それは細胞内に入れられたプログラムが、細胞の自殺のようなものを引き起こしているのです。分子標的薬の場合は、後者の方法を採用します。今、実際に応用されているのは、細胞のまわりは受容体といって、いろいろな成長因子などを受け取るレセプタがありますが、そこにくっついて増殖シグナルを受け取れないようにし、それによって癌細胞の増殖をストップさせます。このように分子標的薬は、特定の癌細胞を狙い撃つわけですが、それは、その癌には有効だけど、他に効かないということでもあります。つまり癌の種類によって薬も異なってくるわけです。現在、私が標的分子としているのはmicro RNAです。」

天然から学び、天然を超える

山吉助教によれば、micro RNAは、単独では機能せず、RISCと呼ばれるタンパク質との複合体となってその機能を発現します。RISCから、その機能の中核であるmicro RNAを奪い取る作用を持った次世代核酸薬品の開発が山吉助教の研究テーマです。

「遺伝子がおかしくなって癌になることがあります。その場合には、悪い遺伝子の並びに対して結合する分子をつくって与えてやります。しかし細胞のなかで、酵素とかによって分解されてしまったりすることもあります。従来型

のmicro RNA機能阻害分子は、RISC中のmicro RNAに結合してその機能を制御するものでしたが、RISCは、micro RNAに結合した相補鎖を分解する性質を持っているため、この手法では不十分でした。そこで、私の研究では、化学修飾してさらに高機能化することを行っています。具体的には、独自に開発した機能性ペプチド(PAP)を付加して、さらなる高機能化を図った分子を合成し、RISCからmicro RNAを剥離し、その機能を完全にノックアウトします。」

「体のなかにある分子は機能が洗練されています。長い時間をかけて選抜されてきて、洗練されたもののみが残っています。実は、そこに新しい分子を開発する際の参考となるアイデアの素があると思っています。天然のものは優れています。私は、研究のなかで、体のなかのものを模倣して、即ち、天然のものを人工的に創り、それによって、天然を超える新しいものを生みだしてみたいと思っています。研究においては、医学部の先生とコラボレーションをしています。定期的にディスカッションをして、研究成果を臨床の現場で使えるレベルまで高めていくことを目指しています。」
「核酸の合成については、日本は世界でもトップレベルです。骨格を改変するのは大変ですが、日本人は、特有の緻密さでそれを実現します。最近では、若者の理科離れが顕著だと言われていますが、化学の立場から生体の機能を制御し、化学からバイオへの応用を目指す生体分子工学は、生命を支えているものを研究しますので、とても重要です。若い人にもぜひ興味を持っていただきたいと思います。」



山吉 麻子 助教
大学院工芸科学研究科
生体分子工学部門