

研究課題別評価

1. 研究課題名 細胞情報と化学情報を相互変換する分子の創製と機能
2. 研究者氏名 :片山 佳樹
3. 研究の狙い:

細胞内シグナル伝達系に着目し、疾病に關与する標的細胞内シグナルに応答する材料を開発し、それを利用して、細胞内シグナルに応答する薬物カプセルや遺伝子発現制御系などを構築し、細胞表面マーカーによる従来の薬物ターゲティングとは異なる、全く新しい薬物送達概念を創成する。標的シグナルとしては、細胞内で重要なキナーゼとプロテアーゼを選んだ。

4. 研究結果:

- (1) PKA 応答材料:プロテインキナーゼ A(PKA)によるリン酸化シグナルに反応して相転位温度を変化させる高分子材料の開発に成功した。
- (2) PKA 応答型薬物カプセル:PKA によるリン酸化シグナルに反応して崩壊する高分子ミセル型ナノ粒子の開発に成功した。また、PKA シグナルにより、粒子に内包された分子が徐放されることを証明した。さらに、これによりPKA 活性をモニタリングできるシステムを開発した。
- (3) PKA 応答性材料の応答性制御:上記 PKA 応答高分子に導入するペプチドを各種設計し、リン酸化シグナルに対する材料の反応の方向性、程度等を自由に調節できることを示し、実用化レベルでの応答性を実現した。
- (4) PKA シグナル応答型遺伝子制御系:PKA シグナルに反応して、遺伝子の転写・発現を活性化できる遺伝子スイッチの開発に成功した。
- (5) プロテアーゼシグナル応答型遺伝子制御系:細胞死に關係するカスパーゼ 3シグナルに反応して遺伝子を転写レベルで活性化できる材料を3種類開発に成功した。
- (6) 遺伝子導入剤:カスパーゼ 3応答型遺伝子制御材料に Tat ペプチドを併用して、遺伝子を細胞内に導入し、カスパーゼ 3が活性化した細胞でだけ、導入遺伝子を発現させることに成功した。このような手法を D-RECS と名付けた。

5. 自己評価:

上記の研究成果は、いずれも 概念の段階からこれまでに全く例のないものであり 今後のバイオ材料を開発するにあたり非常に重要な貢献ができたと考えている。これまで、薬理活性の強い薬物や遺伝子の使用にあたっては、細胞選択性の発現が困難でその使用が大きく制限されてきた。本研究で開発した概念 D-RECS は、この問題に切り込む全く新しいアプローチを示すことができであり、今後、実用化できる可能性が非常に高い。特に遺伝子導入系においては、遺伝子導入時に導入剤と遺伝子の複合体が安定であることが要求され、細胞内では、逆に不安定であることが要求されるという矛盾した条件をクリアする手立てがなかった。また、導入した遺伝子を現実的に標的細胞でだけ働かせることも実現できていない。そのた

め、遺伝子治療は非常に限られたケースでのみ使用可能であった。本研究成果は、その可能性を飛躍的に広げる発見ではないかと考えている。

6. 研究総括の見解：

薬物を細胞内に送り込むための新しい概念として、疾病に關与する標的細胞内のシグナルに応答する薬物カプセルや遺伝子発現制御系などを構築するのに成功している。これらの薬理活性の強い薬物や遺伝子のための導入系が実現できたことは、遺伝子治療の可能性を大きく広げるものである。今後世界的に高い評価を得るようになると思われる。具体的には、プロテインキナーゼによるリン酸化に反応するポリマーを開発し、これを遺伝子の転写・発現を活性化する遺伝子スイッチへと展開した。また細胞死に關係するカスパーゼに反応し遺伝子を活性化するシステムの作成に成功している。

7. 主な論文等：8件

Yoshiki Katayama, Kenji Fujii, Etsuko Ito, Shigeki Sakakihara, Tatsuhiko Sonoda, Masaharu Murata, Mizuo Maeda, Intracellular signal-responsive artificial gene regulation for novel gene delivery, *Biomacromolecules* 3(5), 905-909 (2002).

Yoshiki Katayama, Tatsuhiko Sonoda, Mizuo Maeda, A Polymer Micelle responding to the Protein Kinase A Signal, *Macromolecules*, 34(24), 8569-8573 (2001).

Shigeki Sakakihara, Kenji Fujii, Yoshiki Katayama, Mizuo Maeda, A novel regulation system of gene expression responding to protease signal., *Nucleic Acid Res., Suppl.* 1, 149-150 (2001).

Tatsuhiko Sonoda, Yoshiki Katayama, Mizuo Maeda, A New Polymer Reagent for Monitoring of Protein Kinase A Activity, *Anal. Sci.*, 17, i277-i279 (2001).

片山佳樹, 導入した遺伝子が患部細胞内だけで機能する新しい遺伝子治療法, *遺伝子医学*, 19(Vol.6No1), (2002,2).ほか

特許：1件 (公開特許公報, 特願 2001-202064)

受賞：2件 (国際分析化学会議 Best Poster Award、2001年度武田研究奨励賞優秀研究賞)

口頭発表：国際学会 11件 (うち招待講演 1件)

国内学会 47件 (うち招待講演 9件)