

蛋白質セラピー法による疾患治療の試み

●松下正之

岡山大学大学院医歯学総合研究科

研究の目的と進め方

蛋白質セラピー法は11個のアルギニン(11R)からなるペプチドを目的の蛋白質やペプチドに融合する事により、すべての組織へin vivo導入できる方法である。この方法を利用し、ゲノム解析や構造解析で得られた遺伝子情報をもとに、疾患遺伝子に11R融合させ、組み換えタンパク質を精製し、そのタンパク質を静脈より点滴注入することにより疾患遺伝子を補うことができ、遺伝的背景のある疾患を予防、治療する新しい薬剤の創出が可能となる。

2002 年度の研究の当初計画

- 1) 塩基性アミノ酸を用いたアンチセンス核酸（ペプチド核酸：PNA）の細胞内導入法の開発
- 2) 機能阻害抗体の細胞内導入による細胞内情報伝達操作。
- 3) 転写因子導入による細胞機能制御
転写因子を恒常的活性型にし、細胞内に導入し転写因子による治療薬を開発する。

2002 年度の成果

- 1) アンチセンス核酸(PNA)を塩基性アミノ酸と結合し転写を抑制することに成功した。この方法により、PNAと核内移行シグナルを化学的に結合しPNAの機能を阻害しないで細胞内に導入可能になった。
- 2) 癌抑制遺伝子であるp53を癌細胞に導入し、細胞分裂を阻害しアポトーシスを誘導した。

国内外の成果の位置づけ

タンパク質導入法による疾患治療戦略ではポリアルギニンによる導入法を用いて、国内外より多数の論文発表がなされ、その中心的研究拠点になりつつある。また、研究成果に対して新聞などで取り扱われた。

達成できなかったこと、予想外の困難、その理由

抗体は細胞内に導入後に、不安定になり機能阻害効果が得られなかった。

今後の課題

抗体の細胞内導入については、細胞内での安定性を高めるために、様々な種の抗体や抗体遺伝子の変異体を作成し細胞内で機能を調べる必要がある。
転写因子はその蛋白自体が塩基性であり、導入タンパク質として非常に良い候補である。今後、様々な転写因子を細胞内に導入し細胞機能を制したい。

成果公表リスト

- 1.303301922
Takenobu T, Tomizawa K, Matsushita M, Li, S.-T, Moriwaki, A. Lu, Y.-F. Matsui H.), Development of p53 protein transduction therapy using membrane-permeable peptides and the application to oral cancer cells, Mol. Cancer Ther., 1, 1043-1049 (2003).
2. Matsui H, Tomizawa K, Lu Y-F, Matsushita M., Protein Therapy: In Vivo Protein Transduction by Polyarginine (11R) PTD and Subcellular Targeting Delivery, Current Protein and Peptide Science, in press
- 3.0303301937
富沢一仁、松下正之、松井秀樹
ペプチド核酸およびオリゴペプチドからなる化合物、その製造法ならびにその用途
特願2002-100475