

タンパク質や細胞を遠隔操作する 嵩高いケーシング技術の創成

Sterically bulky caging for remote-control of proteins and cells

研究分野

Department

分子システム創成化学

Synthetic Chemistry for Molecular Systems

研究者

Researcher

山口哲志

S. Yamaguchi

キーワード

Keyword

ケーシング、光分解性保護基、タンパク質、細胞

Caging, Photolabile protection, Proteins, Cells

応用分野

Application

ドラッグデリバリー、バイオ医薬、細胞治療、再生医療

Drug delivery, Biopharmaceuticals, Cell therapy, Regenerative medicine

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

タンパク質や細胞の機能を刺激応答性に変換する技術は、治療用のタンパク質や細胞を局所的に活性化でき、副作用無く、安全に投与できるようにします。生体分子に光分解性の保護基を修飾して一時的に不活性化させる技術を「ケーシング」と呼びます。ケーシングされた分子は、光照射によって保護基が外れ、活性化されるため、その機能が光制御できます。これまでに様々な生体分子がケーシングされてきましたが、サイズの大きなタンパク質などを簡便かつ効果的にケーシングする技術が無く、新しい方法が求められてきました。

概要・特徴

- 遺伝子操作を用いずに、どんなタンパク質も化学的に光応答性に変換できる「嵩高いケーシング法」を開発しました。
- 嵩高い光溶解性の分子集合体で表面を覆うことで、細胞をケーシングする技術を開発しました。

技術内容

● ビオチン分子を修飾したケーシング試薬を開発し、この試薬で化学修飾することで、任意のタンパク質を光応答性に変換する「嵩高いケーシング法」を確立しました。● 細胞内で核酸を分解する酵素や細胞表面の受容体に作用するタンパク質などを、細胞内外で光活性化することに成功しました。● 立体障害の大きな光分解性の分子複合体でタンパク質表面を全体的に被覆する「嵩高いケーシング法」のコンセプトを細胞にも応用し、細胞のケーシングに世界で初めて成功しました。

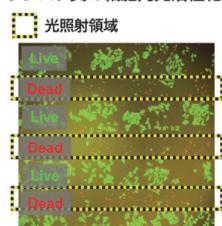
社会への影響・期待される効果

従来の技術と異なり、試薬を混ぜるだけで、どんなタンパク質やどんな細胞も簡単に光応答性に変換することができます。そのため、望みの場所、タイミングでの活性化を介して、生命現象におけるタンパク質や細胞の時空間的な役割を明らかにできます。また、ケーシングを施した治療用のタンパク質や細胞を投与し、光線力学的療法と同様に、内視鏡などを用いて患部でのみ光活性化することで、活性の強いタンパク質や細胞を副作用なく治療に使用できるようになります。現在、この嵩高いケーシング法を用いて、タンパク質やプラスミド、細胞を光応答性に変換してきましたが、開発した試薬の分解性を他の刺激で分解するように変えることで、様々な刺激応答性に変換できるようになると期待されます。

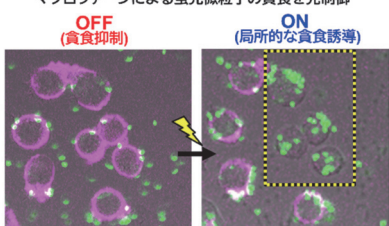
■ 嵩高いケーシング法の概念図



■ ケーシングを施した毒性タンパク質の細胞内光活性化



■ ケーシングを施したマクロファージ細胞の光制御



【論文 Paper】

- [1] Chem. Commun. 46 (2010) 2244
- [2] Chem. Commun. 49 (2013) 3013
- [3] Adv. Health. Mater 5 (2016) 1002

- [4] Bioconj. Chem. 32 (2021) 1535
- [5] Chem. Eur. J. 28 (2022) e202103941
- [6] ChemBioChem 23 (2022) e202200476

特許 Patent】

- [1] 特願2015-179135号