新たなパラダイム・シフトを起こす高分子プローブ

—工学、生物学と医学の融合—

松田 武久

ヒトゲノム計画の全遺伝子解読完了宣言が国際コンソーシアムから4月14日に発表された。これによって遺伝情報と生体機能との双方向性のかかわり、また遺伝資源の有効利用に生命科学者の関心は大きくシフトすることになる。このゲノム情報を基にして機能素子であるタンパク質、糖、および最小の生命体である細胞レベルでの戦略的研究が今後急速に拡大して行われ、“うちなる宇宙”の生体がさまざまなレベルで明らかにされることになる (proteomics, glycomics, cellomics)。

これらの研究には、(高)分子プローブはきわめて有効なツールを提供することが予想される。すなわちプローブ分子の特異的機能を手がかりにして、効率よくタンパク質-タンパク質、タンパク質-糖の相互作用、未知の受容体・酵素の発見、および細胞内におけるシグナル伝達機構の解明により、その機能が新しく見いだされるとともに、生体機能に直結した遺伝子を特定できる。これらの研究はゲノム創薬につながる。

さて、このような(高)分子プローブの設計と解析には、高分子化学、有機合成および定量的な物理的解析技術の組み合わせが必須であり、従来は縁遠いものとして敬遠してきた化学者が重要な役割とツールの提供を果たすことが大いに期待される。

最近目についたこれらの萌芽的研究例をあげると、遺伝子の一塩基の違いを正確に識別する材料が開発された。感温性高分子にDNAを修飾したもので、相補的なDNAを加えたときのみに白濁化する。塩基配列のみならず、長さも正確に認識することができ、SNP(一塩基多型)が完璧に診断できる(理研:前田瑞夫博士)。

一方、細胞内の特異的な酵素の活性化を感知して内包薬物を徐放するナノカプセル(高分子とペプチドのバイオコンジュゲート)の設計概念の提案とプロトタイプが開発された。細胞内に取り込まれ、異常シグナルを発現している細胞のみで作動するものである(九大:片山佳樹教授)。また、炎症している組織内の酵素で分解するペプチドを組み込んだ高分子ゲルは、機能的人工細胞外マトリックスとして、炎症時のみ分解され、その有用性が見いだされている(スイス連邦工科大:J. Hubbel教授)。

一方、タンパク質-糖鎖の相互作用には、大量のサンプルを高速で特異認識するハイスループット (high-throughput) 糖鎖マイクロアレイの開発が必須であるが、オリゴ糖(糖鎖の機能的な大きさは単糖が1~10程度結合したオリゴ糖単位と考えられている)の還元末端を合成ホスファチジルエタノールアミンでアミド結合して neoglycolipid 化し、疎水性相互作用でマイクロアレイに糖鎖を固定する方法が世界に先駆けて開発された(京産大:福井成行教授)。

これらのプローブを用いて、DNAの一塩基多型による病態解析、病変部位の異常細胞のみに作用する創薬、創傷治癒過程を人為的に操作する細胞外マトリックスによる組織再生の促進およびきわめて未知の分野の糖鎖の活性部位の特定と特異的相互作用の性質の解明は、生物学から医学、医療にかけて広範囲に大きく貢献するものと期待される。また原子間力顕微鏡による相互作用の力学的測定においても高分子プローブの設計はきわめて重要な課題であり、結合部位の化学と高分子の融合(linkage/spacer chemistry)により達成される。また、最近発展の著しい近接場光や二光子励起などの光学技術と解析装置と相まって、パラダイム・シフトをひき起こす高分子プローブは無限の多様性と研究対象および大きい社会的貢献性をもっていると言えそうである。

MATSUDA, Takehisa 九州大学大学院医学研究院医工学分野(812-8582 福岡市東区馬出3-1-1)・教授、工学博士。
1972年 京都大学大学院工学研究科博士課程修了。専門はバイオマテリアル、人工臓器、組織工学。

Probe-Induced Paradigm Shift: Integration of Engineering, Biology and Medicine