

平成 27 年度 学内研究助成金 研究報告書

研 究 種 目	<input type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input checked="" type="checkbox"/> 21 世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21 世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研 究 課 題 名	分子標的創薬、細胞医療基盤技術の開発	
研究者所属・氏名	研究代表者：産業理工学部藤井政幸 共同研究者：産業理工学部森田資隆・同神武洋二郎・農学部北山隆・工学部山田康枝	

1. 研究目的・内容

本研究では核酸化学、天然物有機化学、遺伝子工学、細胞生物学、細胞工学の手法を駆使して、その技術融合のもとに分子標的創薬および細胞医療基盤技術を確立することを目的とする。具体的には、疾病の原因遺伝子を標的とする遺伝子医薬、ガン関連タンパク質および lncRNA を標的とする分子標的薬、ペプチドライブラリーを利用した体性幹細胞の選択的分離とその神経細胞への分化誘導を行う。

2. 研究経過及び成果

(1) 新規遺伝子医薬の開発

藤井：自ら開発した固相フラグメント縮合法により DNA/RNA - ペプチドコンジュゲートを化学合成し、ヒト細胞系での遺伝子サイレンシングを評価し、高い値を得た。

北山：クリックケミストリーにより DNA/RNA - 糖鎖コンジュゲートを化学合成し、ヒト細胞系での遺伝子サイレンシングを評価し、従来以上の高い値を得た。

山田：藤井、北山より提供された DNA/RNA コンジュゲートを用いてヒト細胞に発現するテロメララーゼ遺伝子(hTERT)のサイレンシングを効果し、高い値を得た。

森田：藤井、北山より提供された DNA/RNA コンジュゲートを用いてヒト細胞に発現する骨髓性白血病原因遺伝子(bcr/abl)のサイレンシングを効果し、高い値を得た。

(2) 新規遺伝子導入剤の開発

藤井：両親媒性ペプチドのポリエチレングリコール、長鎖アルキル基修飾体を化学合成し、ヒト細胞への遺伝子導入効率を評価し、高い値を得た。

北山：両親媒性ペプチドの糖鎖修飾体を化学合成し、ヒト細胞への遺伝子導入効率を評価した。

森田：EGFP プラスミド DNA の細胞導入効率を評価し、高い値を得た。

山田：藤井が化学合成した両親媒性ペプチドと誘導体の細胞毒性を評価し、無毒性を証明した。

(3) 長鎖ノンコーディング RNA の機能解析

藤井：自ら開発した固相フラグメント縮合法により DNA/RNA - ペプチドコンジュゲートを化学合成し、ヒト細胞系での遺伝子サイレンシングを評価した。

北山：クリックケミストリーにより DNA/RNA - 糖鎖コンジュゲートを化学合成し、ヒト細胞系での遺伝子サイレンシングを評価した。

神武：藤井、北山より提供された DNA/RNA コンジュゲートを用いて lncRNA (ANRIL) をサイレンシング(機能抑制)し、核内における機能を解析した。

(4) 分子標的抗ガン医薬の開発

北山：神武が機能解明したガン関連タンパク質の機能構造に基づき、抗ガン薬候補化合物を分子デザイン、化学合成した。

神武：北山が化学合成した候補化合物の抗癌活性を評価し、高い値を得た。

(5) 体性幹細胞分離技術の開発

森田：ファージディスプレイペプチドライブラリー法を用いて体性幹細胞に親和性の高いペプチドを探索し、体性幹細胞を分離することに成功した。

3. 本研究と関連した今後の研究計画

本研究をさらに進化させて、核酸医薬の課題である核酸分子の化学構造の最適化と無毒性細胞導入法の開発、ガン関連タンパク質の機能構造解析に基づく精密な分子標的医薬の分子設計、再生医療、細胞医療のカギを握る体性幹細胞分離技術と分化誘導技術の開発を目指す。さらには、遺伝子医薬、分子標的薬、細胞医療の実用化を目指して共同研究を発展継続する。

4. 成果の発表等

発 表 機 関 名	種類 (著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
日本薬学会医化学部会 Med Chem News 2016、26(1), 22-28.	雑誌	2016 年 1 月
日本核酸医薬学会会報、 2015 , Vol.19, No.1, 7.	雑誌	2015 年 12 月
<i>Bioconjugate Chemistry</i> , 2015 , 26(8), 1830-1838	雑誌	2015 年 8 月
核酸医薬の創製と応用展開(分担執筆)、(株)シーエムシー出版 第 III 編 DDS 第 6 章 新規ペプチドによる siRNA の無毒性細胞導入 藤井政幸 pp.210-217.	著書	2016 年 2 月 19 日
遺伝子治療・診断の最先端技術と新しい医薬品・診断薬の開発(分担執筆)、(株)技術情報協会 6 章 遺伝子の導入・改変技術における適切なプロトコールとトラブル回避策 藤井政幸 第 3 節 siRNA の細胞導入技術 pp.262-267.	著書	2014 年 5 月 30 日
<i>Proceeding of the 11th Oligonucleotide Therapeutic Society Annual Meeting</i> , 2015 , 138.	国際会議プロシーディング	2015 年 9 月 11 日
<i>Proceedings of the 42nd International Symposium of Nucleic Acid Chemistry</i> , 2015 , 244-245.	国際会議プロシーディング	2015 年 9 月 23 日
<i>Proceedings of the 42nd International Symposium of Nucleic Acid Chemistry</i> , 2015 , 322-323.	国際会議プロシーディング	2015 年 9 月 23 日
<i>Proceedings of the 42nd International Symposium of Nucleic Acid Chemistry</i> , 2015 , 324-325.	国際会議プロシーディング	2015 年 9 月 23 日
<i>Proceedings of the XXI Round Table on Chemical Biology of Nucleic Acids</i> , 2014 , 143	国際会議プロシーディング	2014 年 8 月 24 日
<i>Proceedings of International Symposium of Nucleic Acid Chemistry</i> , 2014 , 374-375	国際会議プロシーディング	2014 年 11 月 5 日
<i>Proceedings of International Symposium of Nucleic Acid Chemistry</i> , 2014 , 328-329	国際会議プロシーディング	2014 年 11 月 5 日
学会発表 29 件	口頭発表	
特許第 5738862 号 細胞への核酸導入方法および核酸複合体	特許取得	2015 年 5 月 1 日
US Patent 9,057,067 Method for transfecting nucleic acid to cell and nucleic acid complex	特許取得	2015 年 6 月 15 日