


【学術変革領域研究 (B)】

膜透過学：膜モジュレータ分子が拓く核酸医薬の細胞膜透過の実証と理解

	研究代表者	大阪大学・大学院薬学研究科・助教
	研究課題情報	大澤 昂志 (おおさわ たかし) 研究者番号：00783226 課題番号：24B206 研究期間：2024年度～2026年度 キーワード：膜モジュレータ、細胞膜透過、分子マシン、ペプチド、核酸医薬

なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

●研究背景

核酸医薬などの中分子医薬は、従来の医薬品では治療困難だった疾患に対する新しい創薬モダリティとして注目を集めており、国内外でその開発研究は年々活発化している。十数年ほど前まで、オリゴ核酸は生体内安定性が医薬応用には不十分であるなどの課題があったが、現在では、核酸の化学修飾技術 (人工核酸などの活用) の急速な進歩により、臨床研究に求められる高活性な核酸医薬を取得できるようになってきた。一方で、核酸医薬は細胞膜透過能が低く、投与量の0.1%程度しか細胞内へ到達しないとされており、その実用化を加速する上で解決すべき課題として認識されている。さらに、これまでの核酸医薬の開発研究を通じて、核酸医薬の化学修飾だけでは膜透過性の抜本的な改善に至らないことが明らかになってきた。

この課題を克服するべく、核酸科学の枠を超えた異分野融合研究によって、一般性、汎用性が高い核酸医薬・中分子医薬の細胞内送達技術の開発に挑みたいと考えた。そして領域内で議論を重ねる中で、「細胞膜をゆらす」<sup>注1</sup>という従来にない概念に着目して設計した分子マシン (膜モジュレータ分子<sup>注2</sup>) により、核酸医薬の膜透過効率向上を狙う戦略を立案し (図1)、本概念の実証と薬物の細胞膜透過の常識を革新する基礎原理の構築を目指すことにした。

- 注1. 「細胞膜をゆらす」…整然と並ぶ脂質を乱し、一時的に隙間を生じさせること
- 注2. 膜モジュレータ分子…細胞膜リン脂質と相互作用し、動的に「細胞膜をゆらす」分子

本領域で確立する新概念：「細胞膜を一時的にゆらし、核酸医薬を細胞内に入れる」

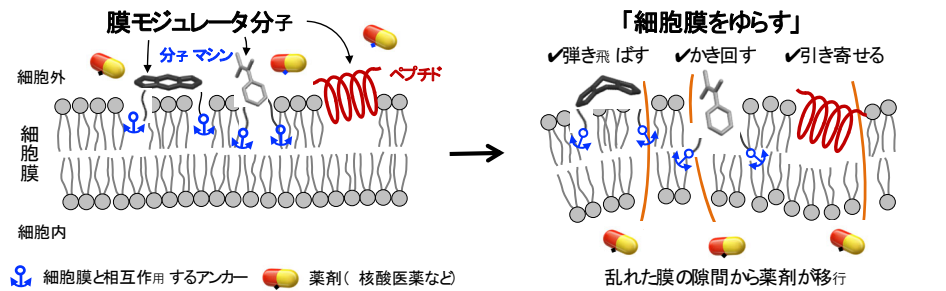


図1 「細胞膜をゆらす」膜モジュレータ分子を利用する核酸医薬の細胞膜透過

●各班の研究内容

本領域研究は、核酸科学 (A01班)、合成化学 (B01班)、細胞生物学 (C01班)、計算科学 (D01班) をシームレスに横断する異分野融合研究であり、それぞれの分野における最先端技術を駆使し、班員全員が目的を共有して共同研究を実施する。

**A01班：解る (核酸医薬の薬効評価)**

膜モジュレータ分子 (分子マシン・ペプチド) と核酸医薬を細胞に作用させ、その薬効を指標に膜モジュレータの機能を検証し、理解する。また、リン酸部を化学修飾したオリゴ核酸の簡便な誘導体合成法を開発し、実現困難とされてきた核酸医薬の膜透過性を劇的に高める人工核酸材料の創製に挑戦する。

●各班の研究内容 (続き)

**B01班：創る (膜モジュレータ分子の創製)**

膜と相互作用する性質を備え、光などの外部刺激に応答して分子構造を大きく変えることができる膜モジュレータ分子 (図2) を設計、合成する。「核酸医薬の細胞膜透過効率の向上」と、「どの細胞にも効く膜モジュレータ分子の普遍的な分子設計指針の確立」を目指す。

**C01班：観る (細胞膜透過効率の評価)**

核酸医薬の直接膜透過の実現を目標に、膜曲率を変化させる (細胞膜をゆらす) ペプチドや分子マシンを膜モジュレータ分子として利用し、顕微鏡観察や定量により膜モジュレータ分子が膜に与える影響と薬剤の膜透過効率を評価する。

**D01班：見通す (膜透過機構の理論的予測・解明)**

理論・計算科学の立場から、核酸医薬の細胞膜選択的透過を実現する膜モジュレータの分子設計に資する分子シミュレーションを行う。これにより、膜モジュレータ分子の膜作用の解明に取り組み、その上で、核酸医薬の膜透過機構に迫る。

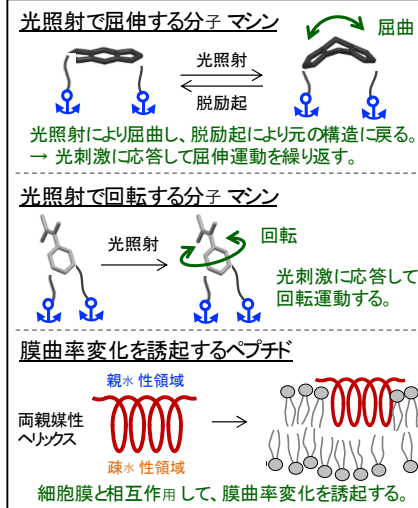


図2 本研究で開発を目指す膜モジュレータ分子

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●核酸医薬の細胞膜透過性を劇的に高める革新的膜透過機構の実証

本研究領域は、現状0.1%程度とも言われる核酸医薬の膜透過効率を100倍向上可能な革新的な細胞膜透過機構を提唱・実証することを目標にしている。新しい膜透過機構とは先述した「細胞膜をゆらす」膜モジュレータ分子により一時的に乱された細胞膜を薬剤が通過するというものである。本法は従来の技術と比べ、膜表面の性状に依存しない (細胞の種類に依存しない) 直接的な薬物の細胞内送達が可能になると考えられる。また、核酸の膜透過効率を向上する一般性の高い方法論を確立できれば、投与量の低減、コストの軽減だけでなく、膜透過性が低いため却下された医薬候補品の実用化にもつながると期待できる。

●融合領域「膜透過学」の創成

本研究領域を通じて、細胞膜透過効率評価や細胞膜透過様式解析で得られた知見を総合し、細胞膜透過現象の本質を明らかにし、化学・生物学・薬学・計算科学を包含する融合領域「膜透過学」を創成する (図3)。

●波及効果

生物にとって「膜」は細胞三要素の1つであり、膜透過学は生命の根源に迫る基礎研究と言える。それゆえ膜透過学は脂質ナノ粒子などドラッグデリバリーシステム (DDS) を利用した薬物治療 (医学) や人工細胞膜の作製 (バイオテクノロジー) など生体関連領域の課題解決に貢献できると考えられる。また将来的には、エネルギー、環境、ナノテクノロジー分野などの広範な研究領域における「膜」のサイエンスを融合した新興領域を生み出すことが期待される。



図3 膜透過学が影響を与える研究領域