長崎大学で行われている研究の一端を、研究者が自らの言葉で語るコーナー。今後につながる研究の"芽"をご紹介します。

核酸医薬の課題点から見えてきた医薬品と生体が共生する未来像

新しい学問分野の確立を目指す共同プロジェクトが始動

Text by YAMAYOSHI Asako

山吉麻子 教授

医歯薬学総合研究科（薬学系）教授。二〇〇三年、京都工芸繊維大学大学院工芸科学研究科博士後期課程修了。九州大学生体防御医学研究所学術研究員、九州大学先導物質化学研究所特任助手、京都工芸繊維大学助手・助教、京都大学特定准教授を経て、二〇一八年より現職。現在の主な研究テーマは核酸医薬開発および物質共生学に関する研究。

十四歳の時、私にとって第二の母ともいえる存在であった伯母が、大腸がんで亡くなりました。それは「死」と最初に対面した出来事であり、大好きな伯母の死ということもあってかなりの衝撃を受けたのを、今でもよく覚えています。そしてその時、抗がん剤の副作用を目の当たりにし、「副作用のない薬を創りたい！」と強く思ったことが、私が研究者を志したきっかけです。今でもそれはライフワークとなっています。学生時代、村上章教授（京都工芸繊維大学名誉教授）の研究室の扉を叩いた時、「核酸医薬」という新しいタイプの薬に出会いました。そして、「これこそ私の実現したいものに違いない！」と確信したのです。

遺伝情報がDNAに蓄えられているのは、今や周知の事実でしょう。そして、この遺伝情報は「DNA→mRNA→タンパク質」の順に伝達されます（フランシス・クリック[※]が一九五八年に提唱した「セントラルドグマ」という概念）。

私が研究している核酸医薬は、このセントラルドグマの流れに着目した医薬品です。DNAやRNAといった遺伝情報を司る物質である核酸を医薬品として利用するのが核酸医薬になります。

例えば、RNAは四種類の物質（アデニン（A）、グアニン（G）、ウラシル（U）、シトシン（C））から構成され、この並び方が遺伝情報の暗号となっています。この並びが乱れると、がんなどのさまざまな疾患の原因になります。核酸医薬品の基本設計は極めてシンプルです。DNAでは、Aの対面にはGが、Uの対面にはCが結合し、二重らせん構造を形成します。このルールに則って考えると、標的としたい遺伝子の配列さえ分かれば、その遺伝子に結合するもう一方のDNA鎖をすぐに決定することができます。すなわち、標的遺伝子に結合する薬の形を即座に決めることが可能なのです。例えば、日本初の核酸医薬であるビルトラルセン（Viltepso®）は、ジストロフィン（細胞骨格タンパク質）をコードする遺伝子に働き掛ける薬で、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療に用いられています。近年の科学技術の進歩により、DNAやRNAは自動合成機で合成可能となり、さらには天然に存在しない秀逸な性質を持つ人工核酸も多数開発されています。

研究の扉を開いた驚異的な共生体験

ここまでの文章を読んでいただくと、「核酸医薬って素晴らしい！　自在に薬剤設計もできて、すぐに実用化できるのでは?!」と感じられるのではないでしょうか？　実際、素晴らしいコンセプトを基盤に持つ医薬品であり、最近になって爆発的に実用化が進んでいるのも事実です。しかしながら、その実用化への道のりはかなり厳しいものでした。

まず、核酸医薬は、その薬効を発揮するために、標的となる遺伝子が存在する細胞内に入らなければなりません。しかし、ここに大きな課題があります。実は核酸医薬は、従来型の低分子医薬品と比較すると、分子量が大きいために細胞膜を透過しにくいのです。また、細胞の中へ入ったとしても、ヒトは外来性の核酸を排除する免疫機構を備えています。この免疫機構によって、新型コロナウイルスの遺伝子が体内に侵入しても戦っていけるわけですが、その機構が核酸医薬に対しても働いてしまうのです。

そこで研究者たちは、ヒトの持つ免疫機構をすり抜けるような、新たな人工核酸の開発に取り組みました。実際、数々の素晴らしい人工核酸が開発され、臨床試験では重篤な免疫応答を誘導しないレベルに至っています。しかし、次の課題が待ち受けていました。核酸医薬に限らず、安全性試験をクリアしたはずの医薬品においても、生体はこれらを「異物」として認識してしまうことが最近になって明らかになってきたのです。

そんな時にちょうど、私は第二子を妊娠しました。自己と完全に異なる個体であるはずの胎児を排除しない驚異的な「共生」を体験し、お腹の中で胎児がモゾモゾと動く胎動を感じながら、先述の「安全性試験をクリアしたはずの医薬品に対する免疫応答」について思いを巡らせることになりました。そして、これまでの医薬品には、「何か足りないもの」があり、「生体の共生システムからもっと学ぶべきものがあるのではないか?」と直感的に思ったのです。例えば、核酸医薬を例に挙げると、これまでの核酸医薬は、標的遺伝子に強く結合し、生体機能を凌駕することを目指して開発が進められてきました。すなわち、これまでずっと生体に「勝つ」ことを目指してきたわけです。ですが、生体に勝ってはダメなのではないかと、そう感じたのです。

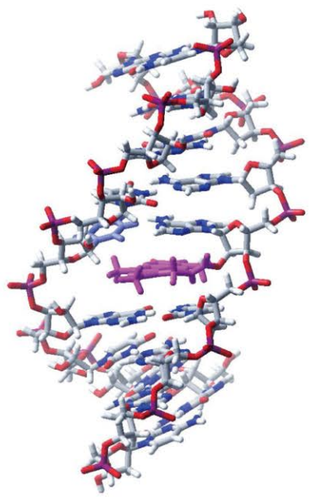
着目したキーワードは「弱い相互作用」

そんなことを妄想しつつ、育児に翻弄されながら時間が過ぎ、子どもが二歳になる頃、本学へ異動することになりました。講義の準備や研究のセットアップなど、慌ただしく時間が過ぎていく中、共同研究者からの何気ない誘いにより、「新しい学問分野を切り開くこと」を目指して、文部科学省に大型プロジェクトを申請しようではないかということになりました。（どういう訳か）私が代表となり申請することになったのですが、ここで妊娠期間中に感じた「医薬品が生体に対して勝ってはダメだ」という感覚を、幸運にも共同研究者らと議論する機会を得ました。そしてこの感覚を、サイエンティフィックな言葉で表現しようと模索した結果、医薬品と生体との間に働く「弱い相互作用」にたどりついたのです。

先述のとおり核酸医薬を開発する上で、我々は当然のように、標的分子に「強く」結合し、生体に「勝つ」ことを目指してきました。ですが、実は生体は、このような「強い相互作用」よりも「弱い相互作用」をうまく使いながら、生命現象をコントロールしています。例えば、胎児と母体をつなぐ胎盤にはHLA-Gという分子があり、弱い相互作用を利用して、母体側に「胎児は異物ではない」という免疫抑制シグナルを入力します。これによって、母体は胎児を排除せず、共生が成立するわけです。同じような例として、腸内細菌との共生も挙げられます。さまざまな弱い相互作用が共生に利用されています。私は、このような考え方を、創薬にも取り入れるべきだと思ったのです。

実は生体は、体内に投与された医薬品と、弱い相互作用を介してコミュニケーションを図っています。弱いからこそ環境に応じて柔軟に変化することができ、弱いからこそ分子認識における特異性を発揮することができます。そして、弱いからこそ、これまで解析が困難でした。現時点では「弱い」も「相互作用」も非常に曖昧な表現ではありますが、我々の共同研究が進むことで、五年後には医薬品（マテリアル）と生体が真に共生できる「物質共生」のための新しい学問分野が切り開かれると私は信じています。そしてこれは、お腹の中にいた息子がヒントを与えてくれたのではないかとも感じています。近い将来、「物質共生学」の教科書を書き始めることができればと夢見ています。

独自に設計した核酸医薬



※フランシス・クリック：一九五三年に、ジェームズ・ワトソンと共にDNAの構造を世界で初めて解き明かした研究者。

研究最前線は一切の引用および転載を禁止しております。