

# 生体高分子 情報研究室

## 生体関連化学の 医療分野への応用 次世代のがん治療法の 開発に向けて



小堀哲生 教授  
[分子化学系]

**[経歴]**  
**2002年04月-** 独立行政法人科学技術振興機構 博士研究員  
**2004年10月-** 京都工芸繊維大学 助手  
**2007年04月-** 京都工芸繊維大学 助教  
**2009年03月-** Stanford University Visiting Scholar  
**2009年03月-** 京都工芸繊維大学 准教授  
**2019年02月-** 京都工芸繊維大学 教授

**[研究分野]**  
 RNA, 光化学, 分子認識, 核酸化学, 生体関連化学



**[研究概要]**  
 遺伝子の突然変異が原因で起こる  
 がんなどの疾患を  
 分子レベルで制御する  
 核酸医薬品の開発に向けて  
 研究を進めています。  
 核酸を精密に認識する分子を工学的に利用し、  
 医療分野の様々な課題の解決を目指します。

化学の観点から生命現象の解析を行う、生体関連化学。  
 遺伝子の機能をナノレベルで制御する分子をデザインする技術が、  
 副作用の起こらない抗がん剤の開発や、  
 採血のみで行える難病の診断システムの構築につながっています。

### 副作用のない抗がん剤の開発

#### 日本初の核酸医薬品を目指して

1981年以来、日本人の死因のトップである「がん」。およそ3人に1人ががんにより死亡しているというデータも出ている、恐ろしい病です。また、闘病中の患者は抗がん剤の服用による副作用に苦しんでいます。

今回取材した生体高分子情報研究室では、がん治療に対して、化学分野の技術を用いたアプローチを行っています。小堀先生が取り組んでいるのは、がん細胞のみに対して効果を発揮する…つまり副作用のない抗がん剤の開発です。「私は有機化学分野の出身で、化学の力を使って生命現象を制御する、とくに遺伝子に関わる研究を行ってきました。遺伝暗号の並びに注目し、その配列の違いを見つけることによって、体の中で働いている遺伝子産物を識別したり、遺伝子の機能を制御するといふのです。遺伝子のように生物の教科書に出てくるものを扱いますが、研究では有機化学や物理化学が活躍します。これらの分野の技術や知識を活かし、がんに効く新しい核酸医薬品を開発しようと思っています。」

核酸とは、生き物の体の中に存在する高分子物質の一つです。DNAなど、生態の中で遺伝情報の保存・発現を担う役割を持っています。「がんは遺伝子性の疾患で、遺伝子の並びが何らかの理由で入れ替わり、突然細胞が増えすぎることによって起こる病気です。今までの抗がん剤は、がん細胞が増えるときに効果を発揮していますが、正常な細胞の増殖にも攻撃が及び、副作用が発生しています。遺伝子の並びが誤っている部分にのみピンポイントで効く薬を開発すれば、がん細胞だけ効果が得られるため、副作用が起こらずに済むというわけです。核酸医薬品には、多様なターゲットに対して効果を発揮せられるという強みがあります。高分子によって形作られているので、基本の骨格を理論立てで決定できれば、あとは応用的に分子設計を行うことにより、それぞれの標的に確実に効果を発揮する姿へのモデルチェンジが可能です。また、化学合成が可能である点や、純度の管理が簡単な点も、医薬品に適した特性であるといえます。」

日本では、2015年に核酸医薬学会が設立されました。小堀先生はその役員として活躍しています。「人間の体内にはおよそ2000種類ものmiRNAが確認されていますが、がんにかかった患者は、特定のmiRNAの数が増減することがわかっています。増減するmiRNAの種類が、がんの種類によって違うのです。がん患者のmiRNAを調査し、データベースを作成すれば、血液内に含まれるmiRNA量を調べるだけで、がんの診断ができるようになるはずです」。実際、精巣がんを患う患者に、ある種類のmiRNAが激増する現象が確認されています。がん治療は早期発見と適切な処置が重要です。ステージが進む前にがんを見つけることができれば、生存率は飛躍的に高まるでしょう。「研究を進める中、HIVに関してmiRNAの増減が関係していることがわかりました。将来的には、AIDSやアルツハイマー病など、各

5~6種類しか発明されていません。大学・研究施設レベルで、より高い効果を發揮する核酸医薬品の探索が必要です。研究者として、核酸分子の機能をロジカルにデザインし、日本初の核酸医薬品の開発に貢献していきたいと考えています。」

### より確実な効能を

#### 分子設計による核酸の機能改良

一般的に抗がん剤は血液中を通じて患部へと辿り着きますが、血液中には核酸を断ち切って分解してしまう酵素が存在します。しかし、血液中の酵素から逃れるように核酸分子をデザインすると、核酸分子が標的に結合しなくなってしまうというジレンマが発生します。また、がんは通常いくつもの分子の配列の変化によって現れますが、たった1つの塩基の違いによって発生してしまうがんもあります。「血液中の酵素に負けずに標的に辿り着き、遺伝子の1塩基の違いでさえも見分けられる核酸医薬品を設計しなくてはいけません。難しい課題ですが、今まで世の中になかったものを新たに作り出すのが科学者という仕事の醍醐味です。ひたすら実験を繰り返したことで、1塩基の違いを見分けてがん細胞を消滅させる分子のデザイン方法をこれまでに編み出しました。まだ論文を発表した段階ではありますが、医薬品への応用も決して不可能ではないでしょう。」

### 採血検査による早期発見に向けた

#### 新たな診断システムの構築

小堀先生のもつ有機化学の知識と技術は、がんの診断システムの開発にも貢献しています。2014年より、厚生労働省・文部科学省・経済産業省の医療科学分野が結集された5年間に渡るプロジェクトが行われました。そのプロジェクトのキーワードとなる物質が、miRNA(マイクロRNA)です。

miRNAは、遺伝子配列をもとにたんぱく質が产生される過程を制御する小さなRNA分子のこと。このRNA分子が正常な細胞だけでなく、がん細胞の中でも様々な役割を担っているのは明らかです。「人間の体内にはおよそ2000種類ものmiRNAが確認されていますが、がんにかかった



Fig.1——化学合成によって理想的な分子を作り出す



Fig.2——自動合成機を利用したDNA合成



Fig.3——化合物精製用カラムフラクション

患者は、特定のmiRNAの数が増減することがわかっています。増減するmiRNAの種類が、がんの種類によって違うのです。がん患者のmiRNA

を調査し、データベースを作成すれば、血液内に含まれるmiRNA量を調べるだけで、がんの診断ができるようになるはずです。実際、精巣がんを患う患者に、ある種類のmiRNAが激増する現象が確認されています。がん治療は早期発見と適切な処置が重要です。ステージが進む前にがんを見つけることができれば、生存率は飛躍的に高まるでしょう。「研究を進める中、HIVに関してmiRNAの増減が関係していることがわかりました。将来的には、AIDSやアルツハイマー病など、各

### 理想を現実に変えるサイエンスの力

副作用のない抗がん剤や、人々を脅かす病の早期発見システム…今回の取材では、医療分野の進歩に驚かされるばかりでした。小堀先生はこのように語ります。「ものづくりや実験がともと好きでした。自らの手で『もしうなつたらいいな』を実現させることに喜びを感じています」。

私たちは、よく理想を思い描きます。その時点では不可能に思える夢を実現してみせるのが、小堀先生をはじめとした研究者の方々です。サイエンスの力で人類が病に打ち勝つ未来も、実はそう遠くはないかもしれません。