

糖類を使った新しい薬物送達技術の開発をめざして

国際環境工学部 環境生命工学科 教授 櫻井 和朗

1. はじめに

有史以来より紙や綿として利用されている多糖であるセルロースは最も身近な天然由来の高分子物質の一つである。多糖には、我々の食用となるアミロースもふくまれ、身の回りにあふれている。多糖は植物が光合成から得るエネルギーを利用して、炭酸ガスと水から合成している。セルロースの次に豊富な多糖は、図1に示すカードランなどの β -1,3-グルカン。海藻や菌糸体が生産する多糖である。この多糖は、食品の増粘剤や化粧品の添加剤として利用されている。同じ、 β -1,3-グルカンの中でも、シゾフィランと呼ばれる多糖は、極めて興味ある歴史を持っている。漢方薬の中で、古くから中国ではサルノコシカケをはじめとするある種のキノコ類を不老長寿の霊薬として珍重してきた。その中に“スエヒロタケ”(図1)とよばれる茸があり、滋養補助や婦人病に良いと言われている。近代になって、スエヒロタケの有効成分が β -1,3-グルカンの一種のシゾフィランであることや、 β -1,3-グルカンに抗腫瘍活性があることが見出された。わが国では、シゾフィランは台糖(株)によって企業化されており(図1)、進行性子宮頸癌に対する筋肉注射製剤として産婦人科医にとってはなじみ深い薬である。



図1 漢方薬に使われるスエヒロタケと、その有効成分であるシゾフィランを抽出して作られた制癌剤。(現在では販売終了)

古代の漢方医がスエヒロタケの有効性を知っていて、特に婦人病に良いと記録している事実、中国4000年の歴史の奥深さを感じるのには著者一人ではないと思う。

2. シゾフィランがDNAを巻き込むことを発見

筆者の大学4年生のときの卒業論文のテーマが、上で述べたシゾフィランの水溶液の性質であった。大学院では別のテーマを選んだため、シゾフィランとの係わり合いはここで終わったかに思えた。修士2年生で就職した会社が、1990年代のバブル景気崩壊の中で、研究開発部門を縮小していく中で、私も所謂“リストラ”にあい、九州の久留米にある100年公園で、九州大学の新海教授が行っておられた科学技術振興事業団のプロジェクトに出向することになった。事実上の片道切符であった。

ある日、新海先生とのテーマに関するディスカッションのなかで、「なにか面白い多糖は知らないか？」と聞かれたので、「 β -1,3-グルカンの中のシゾフィランと言う、セルロースとアミロースの中間の様な多糖を知っています」と答えた。新海先生はしばらく考えた後、「はい、面白そうな多糖だね。君は他の研究員より歳をとっているし、すこし自由にこの多糖をいじってみなさい」と言われた。そんなことで、自由にシゾフィランの性質を調べていた。しかし、新しいことは、なにも起きない。2000年前から人類が付き合っている物質だから、調べて尽くされていると諦めかけたころ、実験室の冷蔵庫を見ると、誰かが使ってそのままになっている「Poly (C)」と書いてある試薬がある。遺伝に使われるDNAやRNAの一種である。それをシゾフィランに混ぜてみると、驚いたことに、予想もしなかった変化が起きるのである。これが多糖核酸複合体の発見のきっかけであった。最初にPoly (C)を試したのは幸運だった。多くあるDNAやRNAの中で、シゾフィランと結合するのはPoly (C)以外にないのである。これが他のDNAだったら、この発見は他の人がしていたかもしれない。しかし、シゾフィランと核酸が今までに報告されていない、複合体を作ることになかなか信じてもらえなかった。学会で発表しても、その分野の権威の先生方から、随分きつい質問を頂いたものである。最終的にだれもが納得するデータで、この複合体の形成を証明するには、大型放射光のSPRING-8などでの測定が必要であった。

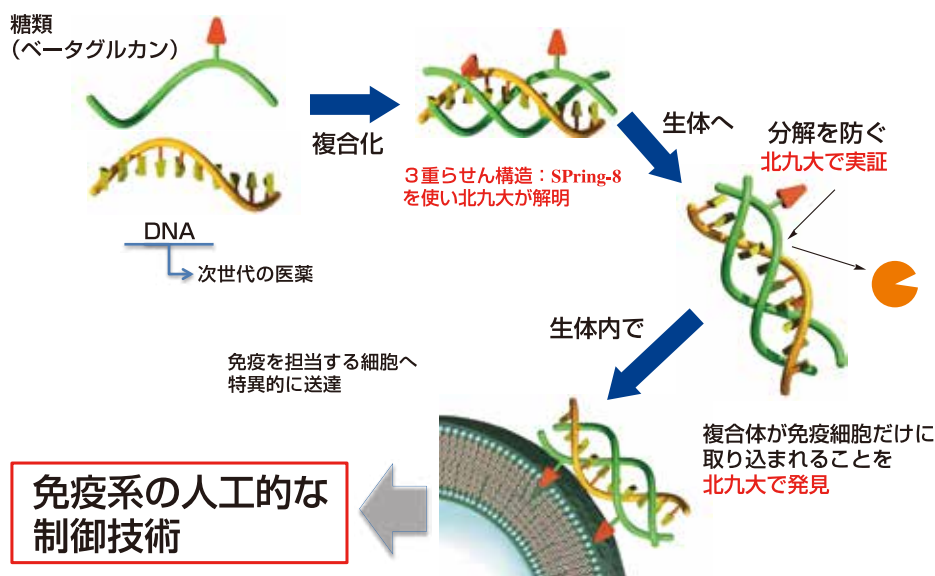


図2 新規なグルカン・核酸複合体を用いた核酸医薬の送達

シゾフィランは不思議な性質を持っていて、水に溶けない化合物を巻き込むことができることを見つけた。なかでも、遺伝情報を運ぶDNAを取り込むことを発見した。また、そのDNAを取り込んだ複合体が、免疫などをつかさどる細胞に特別に取り込まれることも見つけた。この性質をつかって、免疫系の人工的な制御技術の開発を目指している。具体的には、安全で安心なワクチン、副作用がない花粉症やアレルギーの薬、癌の新しい薬などである。

α -マンゴスチンは、癌細胞だけに作用して細胞内のエネルギーを作る器官を破壊して、癌細胞を死滅させることが知られている。しかし、 α -マンゴスチンはまったく水に溶けない化合物であり、癌細胞に送り届けることは難しい。現在、我々は、 α -マンゴスチンをシゾフィランでくるんで、癌化した細胞に送り届けるようなDDSの研究をしている。

3. 新しい薬物輸送システム(DDS)の提案

水に溶け難い性質があったり、体の中で簡単に分解して失活するような薬物を有効に働かすには、この薬物を包んで目的の臓器や細胞まで送り届ける粒子が必要である。このような粒子は、薬物輸送システム(DDS)として高い注目が集まっている。我々が見つけた多糖核酸複合体もそのようなDDS(図2)として利用できる。

そのような講演をベトナムで行ったら、一人の研究者から面白い提案を受けた。彼女は、マンゴスチンの皮に含まれる α -マンゴスチンという物質の研究をしている。マンゴスチンは、東南アジア原産の果物で、「果物の女王」と呼ばれており、高級フルーツとして知られている(図3)。



図3 マンゴスチン。食べることができるのは種の周りの白い部分であり、 α -マンゴスチンは赤い皮に含まれる。

Profile



櫻井 和朗

Kazuo Sakurai

役職/教授

学位/理学博士

学位授与機関/大阪大学

- 研究分野・専門 生体高分子化学、放射光化学、DDSテクノロジー
- 主要研究テーマ DDS(薬物運搬システム)の科学、放射光を用いたソフトマテリアル研究、超分子の化学と物理、生体高分子、小角散乱
- P R ・ そ の 他 癌など難病をなおす次世代の医薬品開発を支える技術を化学と高分子科学を基礎にして研究しています。播磨にある世界で最も強い線を出すSPring-8を用いて、生物を構成している生体高分子やソフトマテリアルの研究をしています。また、(独)医薬基盤研究所と共同で、ワクチンの効果を高める新規免疫核酸医薬の開発に成功。本研究成果は、2014年2月10日(米国時間)の週に米国科学誌「米国科学アカデミー紀要(PNAS)」のオンライン速報版で公開されました。

連絡先

TEL 093-695-3294 FAX 093-695-3298
E-mail sakurai@kitakyu-u.ac.jp
研究室HP <http://www.sakurai-lab.jp/>