



平成 30 年 9 月 27 日

## 光依存性の RNA 導入キャリアの開発 ～狙ったタイミングで、狙った細胞の中に RNA を届ける～

### ◆発表のポイント

- ・ 遺伝子の発現に関与する生体分子 RNA を利用して病気の治療などに役立てるため、RNA を特定の細胞に運び込む技術の開発が世界中で進められています。
- ・ 光を当てた細胞の中に急速に RNA を運び込む技術を開発しました。
- ・ 狙ったタイミングで狙った場所に RNA を導入できるこの技術は、RNA の関わる生命現象の解明や、RNA 医薬の送達法としての利用が期待されています。

リボ核酸の一種で、生体内のあらゆる遺伝子の発現に関与している生体分子 RNA（注 1）は、全ての生命現象に関わっているといえ、適切な RNA を細胞内に導入することで病気の治療などに大きく役立つと考えられます。RNA を細胞内に運び入れるためのキャリア（運び手）となる分子が国内外で盛んに開発されていますが、開発されているキャリアのほとんどは「狙ったタイミングで狙った細胞内に」導入することが不得意です。たとえば、短時間で働く RNA の働きを調べたい場合は狙ったタイミングで素早く導入することが必要ですし、RNA を薬として使う場合は副作用を防ぐため狙った細胞内だけに運び入れることが重要です。

そこで、大学院ヘルスシステム統合科学研究科の大槻高史教授の研究室では、光依存的に RNA を運ぶキャリア分子を開発しています。このキャリアを用いると、光を当てた細胞内（正確には細胞質内）に RNA を運び入れることができます。さらに、この方法では、一般的なキャリアを用いる方法よりも RNA 導入の開始から終了までの時間が短いことも示されました。つまり、狙ったタイミングで狙った細胞だけに素早く RNA を導入できます。本研究は、RNA の関わる生命現象の解明や、RNA 医薬の送達法として利用されることが期待されます。

### ■発表内容

#### <背景>

【RNA という生体分子の重要性】生物の遺伝情報（遺伝子）は、細胞の核内に格納されている DNA（デオキシリボ核酸）と呼ばれる二重らせん状の鎖上に、4 種類の塩基の配列という形で記録されており、この配列が細胞や生物を運営するための RNA やタンパク質を合成する設計図となっています。各物質を合成するには、まず塩基の配列が RNA によって写し取られます。この RNA がタンパク質を合成する元となったり、直接生体内で作用したりします。従って、RNA は全ての生命現象に関係していると言っても過言ではありませんし、ほとんどの病気にも関係しています。

【RNA の細胞内への導入】このような全ての生命現象に関係する RNA を細胞内に自在に導入す



## PRESS RELEASE

ることができれば、生物のしくみを調べるうえでも、病気を治療するうえでも大変役に立つと考えられます。そのため、RNA を細胞内に運び入れるためのキャリア（運び手）となる分子が国内外で盛んに開発されています。しかし、開発されているキャリアのほとんどは細胞内に RNA を運んでも、「狙ったタイミングで狙った細胞内に」導入することが不得意です。つまり、細胞選択性や時間選択性に乏しいわけです。たとえば、短時間で働く RNA の働きを調べたい場合は狙ったタイミングで素早く導入することが必要ですし、RNA を薬として使う場合は副作用を防ぐため狙った細胞内だけに運び入れることが重要です。そこで、「狙ったタイミングで狙った細胞内に」RNA を導入する技術が必要とされています。

### <研究内容、業績>

「狙ったタイミングで狙った細胞内に」RNA を導入する方法には、がん細胞など特定の細胞を標的として移動するキャリアを利用する方法と、光や超音波などの外部刺激に応じて移動するキャリアを用いる方法がありますが、前者は標的ごとに異なるキャリアが必要になるという欠点があります。そこで、大槻教授の研究室では、光依存的に RNA を運ぶキャリア分子を開発しています。このキャリアを用いると、光を当てた細胞内（正確には細胞質内）に RNA を運び入れることができます（図 1）。つまり、狙った細胞だけに RNA 導入が可能であり、細胞選択的であると言えます。さらに、本研究室で開発した光依存性キャリアを利用した実験では、一般的なキャリアを用いる方法よりも RNA 導入の開始から終了までの時間が短いことも示されました（図 2）。つまり、狙ったタイミングで素早く RNA を導入できる（＝時間選択性が高い）といえます。

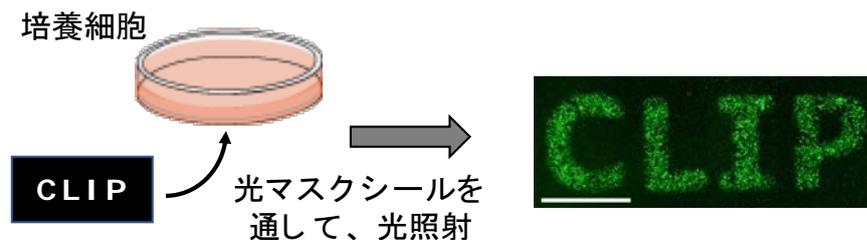


図 1. 光照射領域に限定された細胞内への RNA 導入。RNA は緑色蛍光色素で標識してあるため、緑色部分は RNA が細胞内に入ったことを示しています。

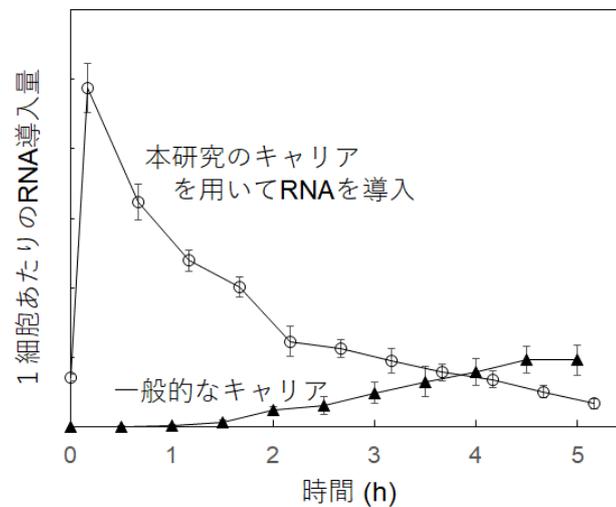

**PRESS RELEASE**


図 2. 光依存的に RNA を運ぶキャリア分子による RNA 導入量の時間的推移。一般的なキャリアを用いた場合と比べ、素早く RNA 導入量が最大値に達します。

## &lt;展望&gt;

- 1) 光依存的に RNA を運ぶキャリアによる RNA 導入法（光誘導 RNA 導入法）を、第一に生命科学研究において役立てたいと思います。光誘導 RNA 導入法は「狙ったタイミングで狙った細胞内に素早く」RNA を導入できますから「生体内の限られた場所や限られた時間において起こる現象に対して RNA がどのような役割を持つのか」を解明するうえで有効です。そのような生命現象の例としては、初期発生や細胞分化などが挙げられます。本技術を用いた初期発生や細胞分化の研究は現在進行中です。
- 2) 光誘導 RNA 導入法を薬剤送達法として発展させたいと考えています。疾患部位だけに薬としての RNA を運ぶ方法として発展させるために、キャリア分子の改良を進めています。
- 3) 本研究室では、光に応じて RNA を導入する方法だけでなく、超音波に応じて RNA を導入する方法も開発しようとしています。診断で用いられている波長域の超音波は生体組織透過性が高いという利点をもつため、そのような超音波を用いて生体の深い所にまで狙いをつけて RNA を導入する方法に発展する可能性があります。超音波を当てた細胞の細胞質内にペプチド（生体分子の一種）を導入する方法は最近開発することができましたので、これを展開して超音波による RNA の導入も可能になることが期待されます。

## &lt;略歴&gt;

1970 年生まれ。東京工業大学卒、東京大学大学院修士課程・博士課程修了。博士（工学）。専門は生体分子工学、生体関連化学。理化学研究所リサーチアソシエイトから東京大学助手、岡山大学講師・准教授を経て現職。



## PRESS RELEASE

## &lt;用語説明&gt;

(注1) RNA : Ribonucleic acid (リボ核酸) の略。重要な生体分子の1つであり、DNA と似た化学構造を持ち4種類の塩基で構成されている。生体内には多様な配列のRNAが存在し、さまざまな役割を担っている。

## ■補足・用語説明

光依存的にRNAを運ぶキャリア分子、および、それを用いた光誘導RNA導入法について、詳細なメカニズム等の記述を省略しましたので、以下に關係する論文を挙げておきます [1]-[4]。なかでもRNA導入量の時間依存性については、最近発表した論文[1]で報告しました。以上について、和文で解説したのも挙げます[5]-[8]。超音波を当てた細胞の細胞質内にペプチドを導入する方法については、論文[9]をご覧ください。

[1] K. Shiraga et al., *Bioconjugate Chemistry*, in press, DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00487 (2018)

[2] T. Ohtsuki et al., *Scientific Reports*, **5**, 18577 (2015)

[3] Y. Matsushita-Ishiodori et al., *Bioconjugate Chemistry*, **24**, 1669 (2013)

[4] T. Endoh et al., *Journal of Controlled Release*, **137**, 2585 (2009)

[5] 渡邊 和則、大槻 高史、創薬を支える光技術、月刊 光アライアンス、6月号 (2018)

[6] 大槻高史、細胞内のタンパク質合成を、光でコントロールする！

*Academist Journal* (2016) 研究コラム <https://academist-cf.com/journal/?p=2723>

[7] 大槻高史、光化学的に細胞質内に侵入するペプチド分子の設計、月刊 化学工業、7月号 (2015)

[8] 石躍由佳、遠藤玉樹、大槻高史、可視光照射によるRNAiの時空間的制御法、実験医学、5月号 (2011)

[9] Y. Inaba et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **25**, 4212 (2017)

## &lt;お問い合わせ&gt;

大学院ヘルスシステム統合科学研究科

教授 大槻高史

(電話番号) 086-251-8218

(FAX) 086-251-8219

(メール) ohtsuk@okayama-u.ac.jp



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標 (SDGs)」を支援しています。