

合成小分子化合物による 細胞の操作と分析

京都大学 化学研究所 生体機能化学研究系ケミカルバイオロジー 教授

上杉 志成

(お問い合わせ先) E-MAIL: uesugi@scl.kyoto-u.ac.jp



研究の背景

これまでの人間の歴史の中で、生理活性化合物はさまざまな用途に利用されてきました。主な用途を3つあげると、基礎生物学研究のツール、医薬品、農薬でしょう。本研究では、生理活性化合物を利用する新しい道として、細胞治療を化合物で効率化することに挑戦してきました。本研究が成功すれば、細胞治療の分野に化合物ツールを活かすという新しいコンセプトを実証できます。

研究の成果

本研究では、合成小分子化合物でヒト細胞の基本的性質を操作・検出して、細胞治療の効率を高めようとしています。具体的には、以下の4種の化合物をつくりだしました。

〈アノイクス阻害剤〉 細胞治療の大きな問題の1つに、移植効率の悪さがあります。細胞を培養して、注射器で体内に注入すると、ほとんどの細胞は死滅します。この原因は「アノイクス（細胞接着喪失によるアポトーシス）」です。本研究では、アノイクスを阻害する小分子合成化合物を創製し、細胞移植の効率化に成功しました。

〈心筋分化促進化合物〉 幹細胞治療では、iPS細胞やES細胞を十分に増殖させた後、必要な細胞に分化させなければなりません。本研究では、世界最強の心筋分化促進化合物KY02111を発見し、そのメカニズムを解明しました。

〈ヒト幹細胞可視化化合物〉 ヒト多能性幹細胞と多種の分化細胞を染め分けることができる、蛍光化合物

Kyoto Probe 1 (KP-1) を発見しました。そのメカニズムを解析し、分化細胞の多くで発現している数種のABCトランスポーター（薬剤排出ポンプ）が多能性幹細胞では発現しておらず、KP-1は分化細胞で排出され多能性幹細胞で蓄積することを解明しました。今では、KP-1は市販されており、研究に利用されています。

〈ヒト幹細胞を選択的に死滅させる化合物〉 幹細胞治療では、残存する多能性幹細胞が腫瘍を形成します。移植前に残存幹細胞を取り除くことが必要。本研究では、KP-1の作用メカニズムを利用して、多能性幹細胞を選択的に死滅させる化合物の開発に成功しました。2014年度に海洋天然物オカダ酸誘導体誘導体#185を発表し、2015年度には、KP-1の毒性類縁体KP-C3-SN38を発表しました。これらの化合物は優れた選択性を示し、ヒト多能性幹細胞の除去に利用されると期待されます。

今後の展望

近未来、難病の細胞治療が実現すると予想されます。化合物医薬品の重要性は変わりませんが、化合物医薬だけでは治癒不可能な疾病に対して、一般国民は細胞治療に大きな期待をかけています。細胞治療の問題の1つは、高コストであることです。化合物の最大の利点は安価な大量生産性。細胞治療の生産性や効果を安価な化合物で効率化できれば、細胞治療の高コストを軽減できます。

関連する科研費

2014-2018年度 基盤研究 (S) 「合成小分子化合物による細胞の操作と分析」

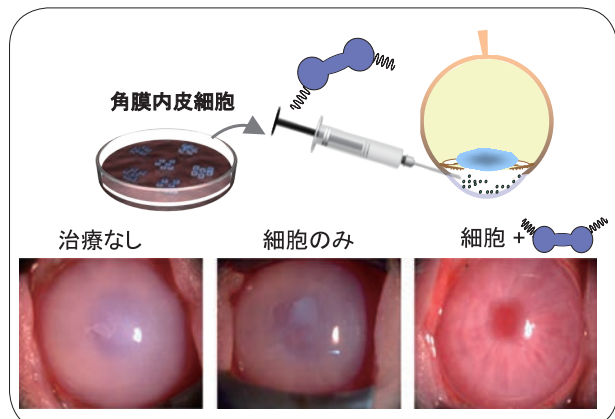


図1 アノイクス阻害剤による角膜細胞移植。角膜が損傷し眼が白く濁ったウサギモデルに角膜細胞を注入した。アノイクス阻害剤を添加すると、治療効果が高まり、白濁が消えた。

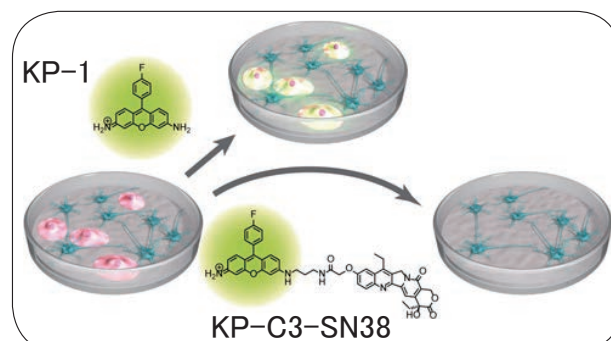


図2 蛍光化合物KP-1 (上) は残存幹細胞 (ピンク) を光らせる。KP-1に抗がん剤を結合させたKP-C3-SN38 (下) は残存幹細胞を死滅させ、分化細胞だけを残す。