



鳥大発・薬の新しい運び屋 『ポリヒスチジン』

我々の体をつくっている細胞の中に薬を送り届ける技術を、ドラッグデリバリーシステム(DDS)と呼びます。鳥取大学農学部で発見された新しいペプチド『ポリヒスチジン』は、細胞膜をすり抜けて、効率的に細胞の中に入ることができることから、薬の新しい運び屋としてDDSへの応用が期待されています。

「細胞膜透過ペプチド」は薬の運び屋

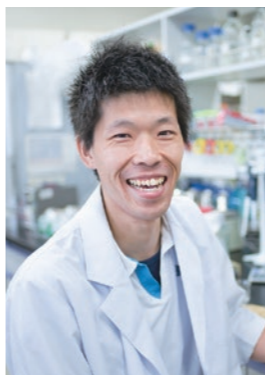
我々ヒトを含む生き物は、小さな細胞から作られています。細胞は細胞膜によつて外と中が隔てられているため、細胞の中に目的の化合物を送り届けることは容易ではありません。しかし、ドラッグデリバリーシステム(DDS)では、さまざまな「運び屋」を使うことで、細胞の中へ目的の化合物(薬など)を届けることが可能になります。DDSの運び屋の一つとして、「細胞膜透過ペプチド」が知られています。ペプチドは、アミノ酸が数個から数十個つながった化合物で

新しい細胞膜透過ペプチド 『ポリヒスチジン』の発見

すが、通常は細胞膜を通り抜けることはできないため、細胞の中に入ることはできません。しかし、特定のアミノ酸配列を持った細胞膜透過ペプチドは、細胞膜を通過して細胞の中に入ることができるため、薬の運び屋として現在研究が進められています。現在知られている細胞膜透過ペプチドは、主にアルギニンやリジンといった塩基性アミノ酸を豊富に含んでいます。塩基性アミノ酸は正電荷を持つため、細胞膜透過ペプチドも高い正電荷密度を有しています。この正電荷密度こそが、細胞膜透過ペプチドが細胞膜を透過する際の原動力であると考えられています。

一方で、我々の研究グループは、アミノ酸の一種であるヒスチジンの研究をしていました。その過程で、ヒスチジンを複数個連続してつなげたペプチドが、細胞の中に取り込まれる現象を偶然見つけました。これまでに、細胞膜を透過するペプチドは、アルギニンまたはリジンを豊富に含むことが重要条件として知られていましたので、ヒスチジンだけをつなげただけで細胞膜を通り抜けるなどということは常識的に考えられませんでした。そこで、我々はヒスチジン

いわさき たかし
岩崎 崇 准教授
農学部生物資源環境学科



略歴
2005年 広島大学理学部生物科学科卒業
2009年 筑波大学大学院生命環境科学研究科修了 博士(農学)
2009年 農業生物資源研究所 日本学術振興会 特別研究員PD
2010年 鳥取大学農学部生物資源環境学科 助教
2016年 同 准教授
専門 ペプチド化学/細胞生物学
趣味 釣り/キャンプ/マラソン

だけを連続してつなげたペプチドを『ポリヒスチジン』と名付け、従来の細胞膜透過ペプチドと比較をしてみました。その結果、驚くべきことに、ポリヒスチジンは従来の細胞膜透過ペプチドよりもはるかに高い細胞膜透過能を有していることが明らかになりました。新しい細胞膜透過ペプチド『ポリヒスチジン』発見の瞬間でした。

ポリヒスチジンの高い輸送能力

大変興味深いことに、ポリヒスチジンはヒスチジンの数が多くなるほど細胞膜透過能が上昇し、ヒスチジン16残基以上が高い細胞膜透過能を示すことが分かりました。さらに、ポリヒスチジンは正電荷に関係なく細胞膜透過を示したことから、従来の細胞膜透過ペプチドとは異なる新しい機能をもったペプチドであることが分かりました(図1)。

さらに、タンパク質やリポソーム(リン脂質のカプセル)といった大きな分子にポリヒスチジンを付け加えることで、細胞の中へ運び込むことができることも分かりました。ポリヒスチジンは高い輸送能力を持っていることが確認されたと同時に、ポリヒスチジンを利用することで、薬となり得るタンパク質や薬を含んだリポソームを細胞内へ運び込むことができるかと考えられます。

ポリヒスチジンでがん組織を狙い撃ちにする

製薬会社との共同研究では、腫瘍(線維肉腫)を人工的に形成させた担癌マウスの体内において、ポリヒスチジンは正確にがん組織に集積することが分かりました。さらに、マウス体内でポリヒスチジンは132時間以上もがん組織に留まり続けました。この結果は、ポリヒスチジンを使ってがん組織に薬を運ぶことができることを強く示唆しています。また、ポリ

ヒスチジンは生体内で安定である(寿命が長い)ことも明らかになりました(図2)。

ポリヒスチジンは植物細胞に対しても有効である

動物細胞だけでなく、細胞壁をもつ植物細胞に対してもポリヒスチジンの細胞膜透過を調べてみました。その結果、非常に面白いことに、動物細胞に対しては長い(16残基以上の)ポリヒスチジンがよく細胞膜透過を示したのに対して、植

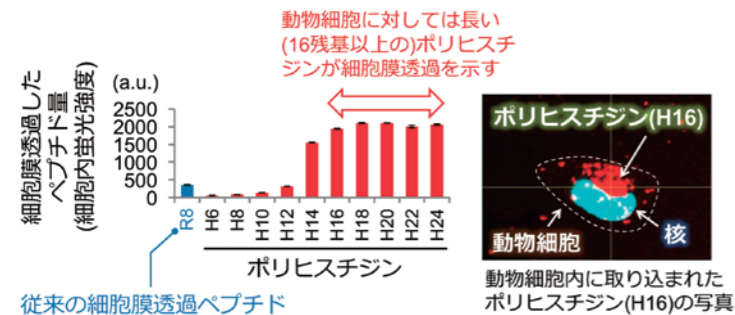
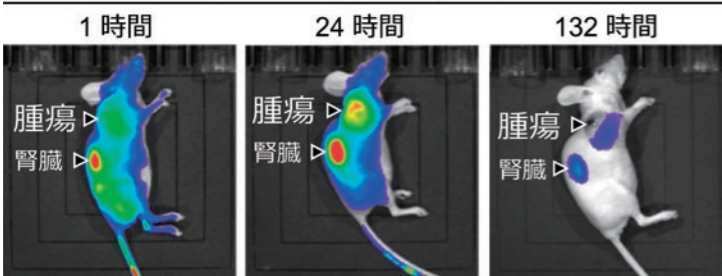


図1 動物細胞に対するポリヒスチジンの細胞膜透過能

尾静脈注射後のポリヒスチジン(H16)の生体内分布



※腎臓への集積は正常な反応(尿排出)

図2 ポリヒスチジンのがん組織への集積

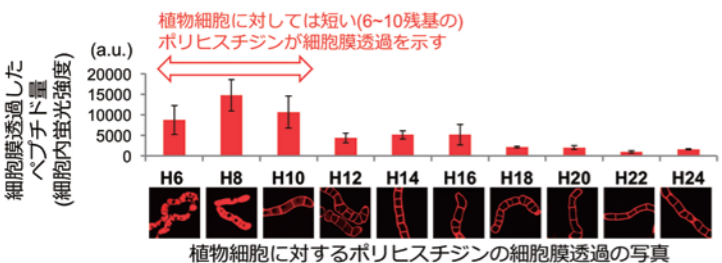


図3 植物細胞に対するポリヒスチジンの細胞膜透過能



図4 ポリヒスチジンの応用構想