

人工核酸結合タンパク質を用いた新しいバイオテクノロジーの開発

学術研究院ヘルスシステム統合科学学域

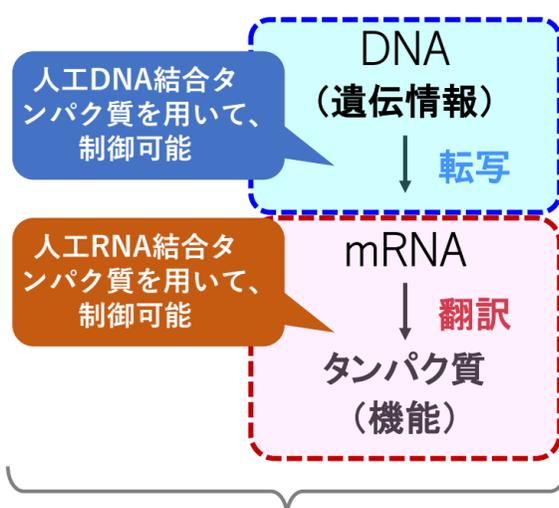
教授 世良 貴史

人工核酸結合タンパク質が有する医療分野での高いポテンシャル

ヒトを含め、生体内では、生命の設計図である2本鎖DNAから、1本鎖RNAに遺伝情報が転写され、さらにその核酸情報がアミノ酸に翻訳される。この遺伝情報の流れにより、様々な生命現象が制御されている。特に、疾患との関連では、この遺伝情報の流れの異常で生じることがほとんどである。たとえばがん増殖に関与する遺伝子発現の異常な亢進により、がんが生じる。また、塩基の変異により、多くの疾患が生じることが知られている。さらに、ウイルス感染においては、感染個体内でのウイルス増殖により疾患が引き起こされている。

もし、がん増殖遺伝子発現のみを特異的に抑制できれば、がん患者のQOLを大幅に向上させることができるし、mRNA上の変異を修復できれば、多くの疾患を治療することが可能となる。以上のような治療を実現するためには、DNA上あるいはRNA上の標的配列を識別できる高性能の人工の結合タンパク質が必要である。研究代表者は、そのような人工核酸結合タンパク質および様々な機能ドメインを融合させた誘導体をテイラーメイドに創出する方法を確立したことから、今後**スタートアップを設立**し、同社にて医療分野に貢献する。

“遺伝情報の人為的操作ツール”
としての人工核酸結合タンパク質

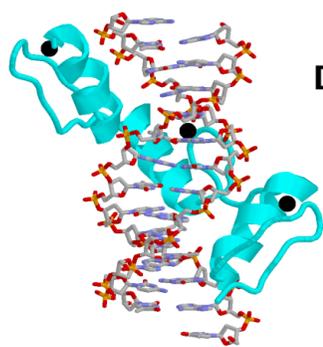


遺伝情報の人為的操作テクノロジーの構築

スタートアップの設立・製薬企業との連携

特許・ノウハウで競争優位性を保持する人工核酸結合タンパク質合成技術を 基にした、新しいモダリティを提供

たとえば、人工DNA結合タンパク質を基にして



DNA結合ドメイン：

標的遺伝子のプロモーター領域や
ウイルスゲノムDNAを認識、結合

+ 転写調節ドメイン：

転写を抑制あるいは
亢進

“人工転写因子”：

標的の遺伝子発現を抑制
あるいは亢進。
今までの実績で、1標的当たり
数個の人工転写因子のデザイン
により、すべての標的遺伝子の
発現調節を達成済み

+ DNA切断ドメイン：

DNAを切断

“人工DNA切断酵素”：

標的のウイルスゲノムを切断し、
ウイルスを不活性化。
今までの実績で、すべての標的
ウイルスゲノムを切断し、
ウイルスの不活性化を達成済み。
ヒトのゲノム編集も達成済み



レゴ®・ブロックのように、別のパーツと
組み合わせて、生体内で機能する新しい
モダリティの創製実績あり。

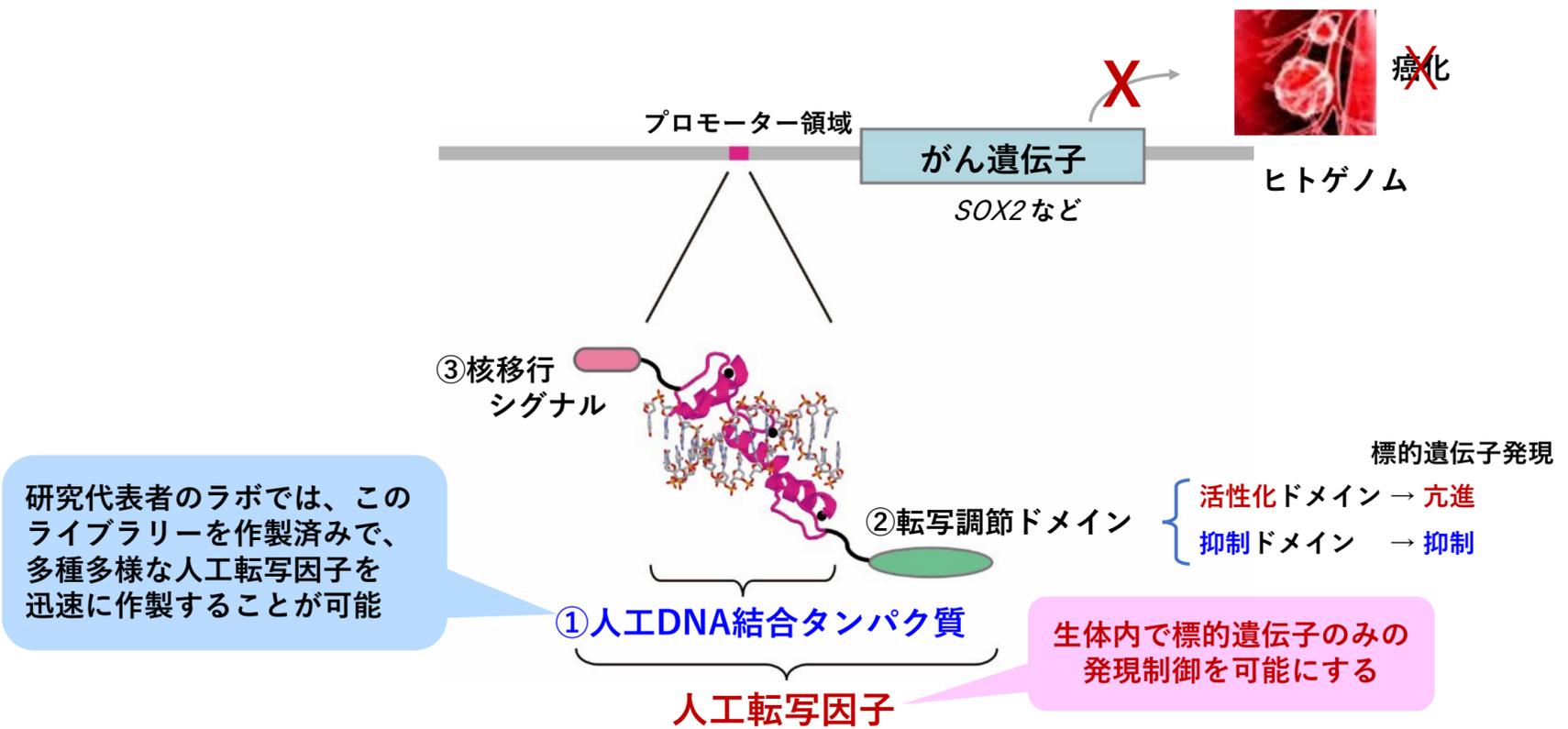


米国ノバルティス基礎研究所在籍時に当該
合成技術に係る特許・基本的ノウハウを
構築。
合成に必要なパーツ（DNA）のモジュ
ール化にも成功。



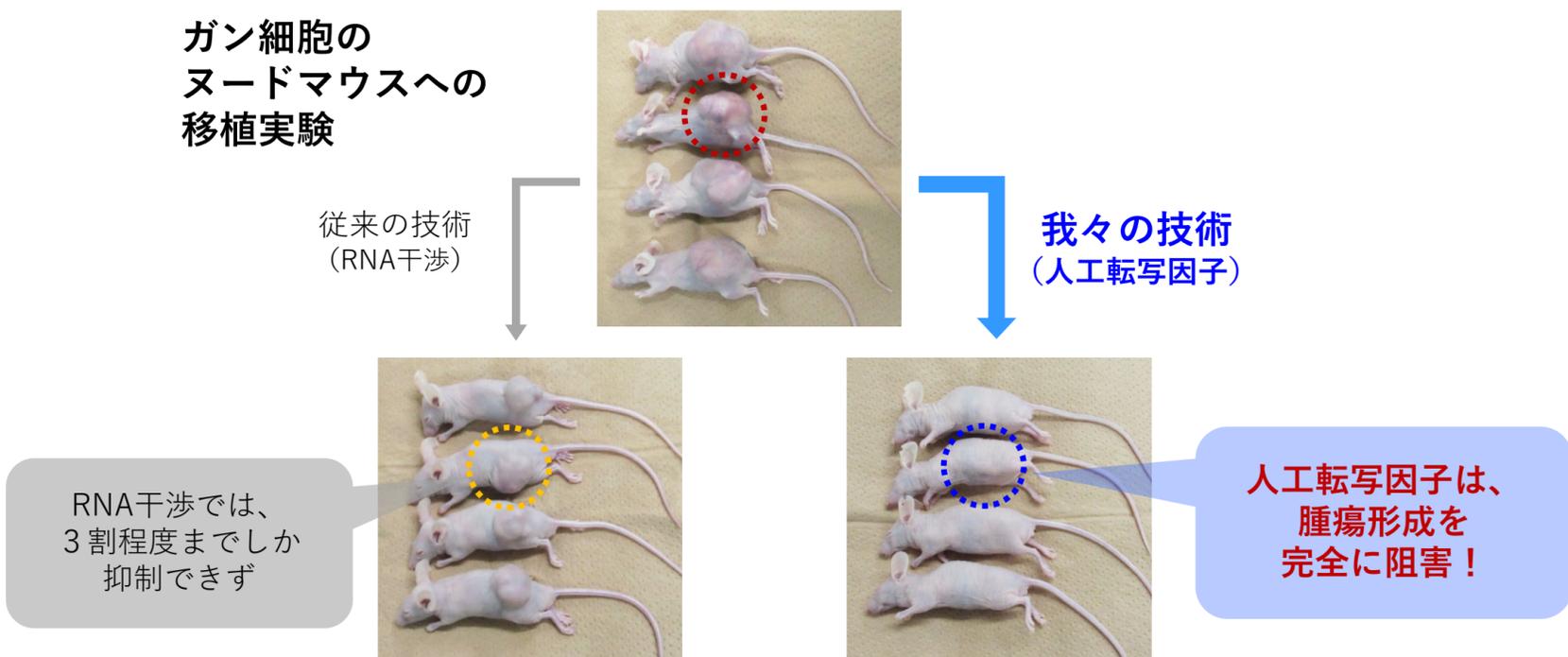
OKAYAMA UNIVERSITY

疾患に関わる標的遺伝子の発現を自在にコントロールできる「人工転写因子」



肺がんおよび食道がんの原因遺伝子であるSOX2の発現を抑制できる「人工転写因子」を作製。その人工転写因子遺伝子を導入することにより、がん原因遺伝子の発現を抑えることでがんの誘発に働くタンパク質の産生が抑えられ、がんは増殖することができない。また、標的疾患に対応した人工DNA結合タンパク質に換えることにより、あらゆる疾患の予防・治療にも応用することが可能である！

SOX2抑制用人工転写因子のマウス移植モデルに対する効果（先打ち）



引用元：Oncotarget, Volume 8, 103063–1030762.

ヌードマウスを用いて実験を行ったところ、何も処理をしていないがん細胞を移植した場合には、従来の報告通り大きな腫瘍が形成された。しかし、移植前にSOX2抑制用人工転写因子遺伝子を導入し、一晚培養したがん細胞を移植すると、全く腫瘍が形成されないという驚くべき結果だった。これは、導入された人工転写因子がSOX2遺伝子の発現を効果的に抑えることによりヌードマウス体内での腫瘍の形成が完全に阻害されたことを示している。

謝辞： JST A-STEP 産学共同（育成型）

