

D1-02

精密高分子進化システムの開発

吉本敬太郎（東大院総合）

本変革研究では、抗体・核酸医薬品の先にある、未踏の次世代型薬剤モダリティーを創出し、医薬品開発における学術的アプローチに新たな変革をもたらすため、新規薬剤モダリティーとしての「精密オリゴ高分子」の潜在能力を最大限まで引き出すことを目標としている。

我々は、核酸の分子認識化学に関する研究を進める過程で、次世代シーケンサーによるディープシーケンス解析（図1左）や新規分子分離技術（図1右）を導入した核酸アダプター選抜法を確立している¹⁾。核酸アダプターは分子認識能をもつ一本鎖の核酸塩基配列であり、相補鎖形成を用いることで容易に結合親和性をキャンセルできること、複数の結合部位をもつ分子を容易に作成できる点で抗体にはない特長をもつ。我々が開発した粒子導入型キャピラリー電気泳動（Microbeads-assisted capillary electrophoresis：MACE）を導入した核酸アダプター群選抜法“MACE-SELEX法（PCT/WO2017126646A1）は、優れた結合親和性をもつDNAアダプター群を短期間（低ラウンド）で獲得できる。同手法を用いて血液凝固因子の一つであるトロンビンに強力に結合するDNAアダプター群、10配列の“Mシリーズ”を獲得したところ、治験フェーズに進んだことのある既報のトロンビンアダプターHD1やNU172の抗凝固活性を大幅に上回るDNAアダプター“M08”の獲得に成功した^{1e)}。

演者らの核酸の分子認識化学の知見、分子進化工学的手法、核酸塩基配列の大規模シーケンス解析のノウハウ等を総動員し、精密オリゴ高分子群を分子進化工学的手法に適用可能な新規ライブラリーとして進化させ、高分子の構造情報を内包した核酸または核酸アダプターでタグ付けしたコンジュゲート分子の作製を試みるとともに構築した核酸タグ付きコンジュゲート分子を用いて標的分子に対して高い親和性をもつ精密高分子のスクリーニングの実現を試みる。



図1. 申請者らが開発した次世代シーケンサーデータを利用する塩基配列の大規模ディープシーケンス解析（左）と微粒子支援型キャピラリー電気泳動（MACE）法（右）

1) (a) Yoshitomi T., Hayashi M., Oguro T., Kimura K., Wayama F., Furusho H., Yoshimoto, K., *Mol. Ther. Nucleic Acids*, **2020**, 19, 1145-1152. (b) Nagano M., Toda T., Makino K., Miki H., Sugizaki Y., Tomizawa H., Isobayashi A., Yoshimoto K., *Anal. Chem.*, **2022**, 94 (49), 17255-17262. (c) Nagano M., Oguro T., Sawada R., Yoshitomi T., Yoshimoto K., *ChemBioChem*, **2021**, 22, 3341-3347. (d) Wakui, K., Abe, A., Yoshitomi, T., Furusho, H., Yoshimoto, K., *Anal. Sci.*, **2019**, 35(5), 585. (e) Wakui, K., Yoshitomi, T., Yamaguchi, A., Tsuchida, M., Saito, S., Shibukawa, M., Furusho, H., Yoshimoto, K., *Mol. Ther. Nucleic Acids*, **2019**, 16, 348-359. (f) PCT/WO2017126646A1.

PROFILE

吉本敬太郎（東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻生命環境科学系 准教授）

2004年に東北大学大学院理学研究科分析化学研究室（寺前紀夫教授）で博士（理学）を取得後、理化学研究所・基礎科学特別研究員（前田バイオ工学研究室：2004-2006年）、筑波大学先端領域センター・講師（長崎幸夫研究室：2006-2010年）、を経て2010年より現職。専門分野は、高分子界面化学、バイオ分析化学、核酸科学で現在は主に核酸アダプターを利用する診断薬や治療薬の開発研究に従事。2010-2020年の間“ぶんせき”、“化学と教育”、“分析化学”、“Analytical Science”の編集委員、また2017年より日本分析化学会・バイオ分析研究懇談会の事務局を担当。