

7 医療応用に向けた人工肝細胞増殖因子の創製

山東 信介

【目的】体を構成する細胞は、外界からの刺激に応答してその細胞機能を変化させる。その主要な役割をはたすのが、細胞膜上に発現する細胞膜タンパク質とそれに結合するリガンド分子である。様々なリガンドの中でも、本研究では細胞増殖因子、特に肝細胞増殖因子に着目して研究を進めた。肝細胞増殖因子 (Hepatocyte Growth Factor : HGF) は、細胞膜受容体 Met に結合して二量体化を引き起こす。その結果、細胞内部ドメインがリン酸化され、増殖や遊走、分化といった特徴的な細胞機能が誘起される。組換え HGF は、肝細胞に対する作用から肝炎や肝硬変などの肝疾患や筋萎縮性側索硬化症治療への応用が検討されている。一方で、組換えタンパク質作製にかかる製造コスト、活性クオリティーコントロールや熱安定性の低さなど、実応用に向けて克服すべき課題もある。我々は、この問題点を克服すべく、化学合成可能な人工 HGF の開発に取り組んできた。核酸アプタマーを構成要素とする核酸化学型人工 HGF を設計し、この人工 HGF が細胞上に発現する Met 受容体の活性化を引き起こすことを示している。本研究では、開発した人工 HGF の医療応用に向け、生体条件における人工 HGF の安定性評価を行うとともに、動物実験を実施し、肝疾患治療への応用可能性を検討する。

【方法と結果】本研究では、人工 HGF の医療応用評価に向け、生体条件下における安定性評価を実施するとともに、体内動態評価、及び肝炎モデルに対する治療効果評価を進めた。生体条件における安定化は、人工 HGF の血清中の安定化をポリアクリルアミド電気泳動により評価した。その結果、興味深いことに、部分人工 HGF は血清中で速やかに分解されたのに対し、完全長人工 HGF は高い血清安定性を示すことを見出した。また、蛍光標識した人工 HGF を用い、マウス尾静脈から投与した際の体内動態評価を行った。その結果、人工 HGF が肝臓に集積し、さらに肝臓部位における Met リン酸化を引き起こすことを明らかにした。最後に、肝炎モデルマウスを用い、人工 HGF の肝炎抑制能を確認した。その結果、人工 HGF を投与することにより、肝炎マーカーの抑制が確認された。Preliminary な段階であるが、本研究により人工 HGF が生体応用に向けて有望な機能を有していることが示された。

肝細胞増殖因子と人工肝細胞増殖因子の概念図

