

[PRESS RELEASE]

2010年2月19日

東京大学医学部附属病院
東京大学大学院理学系研究科
独立行政法人科学技術振興機構（JST）

世界初、フラーレンによる動物への遺伝子導入に成功
～低毒性で高機能な遺伝子導入法の開発の端緒に～

フラーレンの医療応用を射程圏内に捉えた研究成果を、東京大学医学部附属病院 血液浄化療法部 准教授 野入英世と東京大学大学院理学系研究科 化学専攻 教授 中村栄一らの共同研究チームが発表します。フラーレンを用いた生体への遺伝子導入の報告は世界初です。

このチームは、通常のフラーレン（C60）に4つのアミノ基をもたせた水溶性フラーレン（TPFE）を合成し、糖尿病治療効果のあるインスリン遺伝子をもつ DNA と結合させて動物の体内に導入した後に、その遺伝子が発現することで血中インスリン濃度が上がり、血糖が下がることを世界で初めて示しました。これまでの遺伝子導入法では、ウィルスや脂質類似物質が用いられてきましたが、安定性や安全性を初めとした種々の問題点が克服できず、実用段階には到達していません。TPFE は低毒性で、尚かつ安価に大量合成できることから、本研究の発展による新たな遺伝子導入法の展開が期待されます。

なお、本研究は、JST 戦略的創造研究推進事業 ERATO 型研究「中村活性炭素クラスタープロジェクト」（研究総括：中村栄一）の一環として行われました。

【発表日時】 2010年2月19日（金） 14時～ （開場：13時45分）

【発表者】 東京大学医学部附属病院 血液浄化療法部 准教授 野入 英世
東京大学大学院理学系研究科 化学専攻 教授 中村 栄一

【発表場所】 東京大学医学部附属病院 管理・研究棟2階 第一会議室

【研究内容】

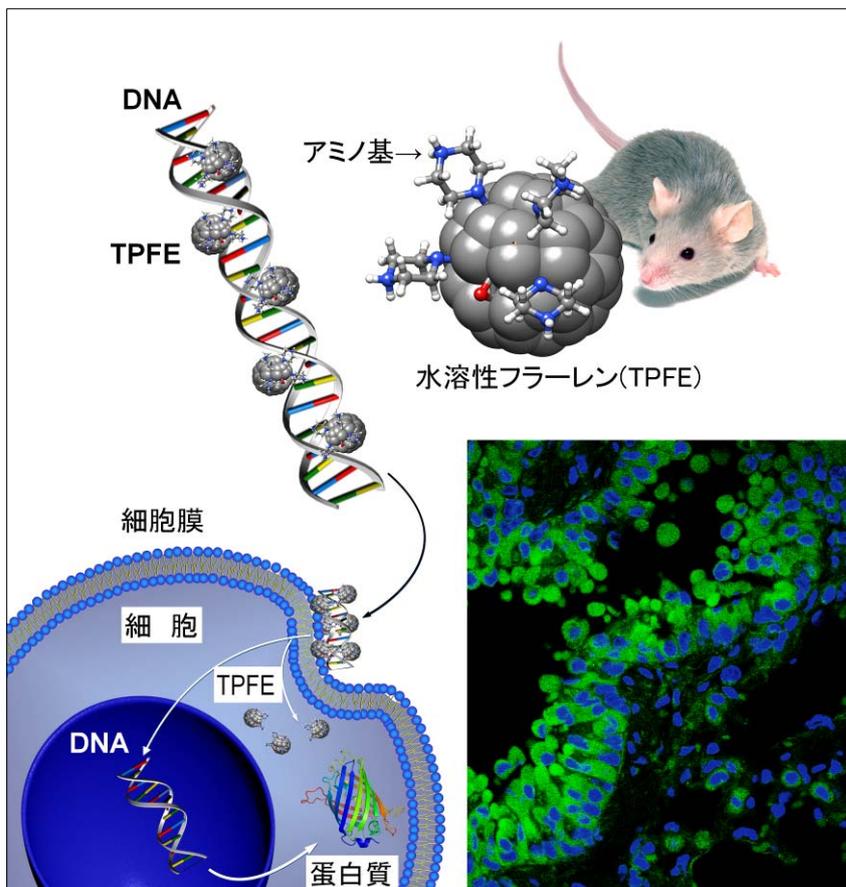
フラーレンは炭素原子 60 個がサッカーボール状に結合した分子で、国内で工業生産が開始されて以来、これまでさまざまな工業製品への応用が検討されてきました。この度、フラーレンの医療応用を実現し得る研究成果を、東京大学医学部附属病院 血液浄化療法部 准教授 野入英世と東京大学大学院理学系研究科 化学専攻 教授 中村栄一らの共同研究チームが発表します。研究チームは、まず GFP（緑色蛍光蛋白質）をつくる遺伝子をもつ DNA と水溶性フラーレン（TPFE）を結合させ、マウスに静脈投与すると、肺、肝臓、脾臓で GFP 遺伝子が発現し、GFP がつくられることを見出しました。市販の脂質型遺伝子導入試薬では DNA との結合が安定性に欠けるため、静脈注射によって遺伝子を運搬できる臓器が肺のみに限られることとは対照的な結果です。さらに市販の脂質型遺伝子導入試薬では遺伝子導入後、肝臓や腎臓に機能障害が認められますが、フラーレン遺伝子導入試薬では機能障害は全くなく、安全性にも優れています。さらに研究チームは、糖尿病治療効果のあるインスリンをつくる遺伝子をもった DNA をフラーレンにより運搬することで、血中インスリン濃度を上げ、血糖を低下させられることを見出しました。血糖の低下効果は、これまでに疾患モデル生物の遺伝子導入法において良好な成績を示している HVJ リポソームの効果と同等でした。

今回の報告で用いた水溶性フラーレン（TPFE）は、通常のフラーレン（C60）に正電荷を有するアミノ基を 4 つ導入したもので、これにより負に帯電した DNA と結合します。TPFE と DNA が結合すると 100 nm 程度のナノ粒子となりますが、このナノ粒子は細胞内に取り込まれやすく、取り込まれると再び TPFE と DNA に戻ります。

水溶性フラーレンやナノチューブを遺伝子導入に用いた研究は、中村栄一教授および東京大学大学院医学系研究科 岡山博人教授の先駆的研究（2000 年発表）以来、幅広く行われてきましたが、これらの炭素クラスター化合物を用いて動物への遺伝子導入に成功したのは世界で初めてです。今回、設計された水溶性フラーレン（TPFE）は、大量合成が可能であり、安価かつ大量に供給できることから、今後のフラーレンを用いた遺伝子導入法の展開をより期待させるものです。

本研究成果は、重要な総合科学学術雑誌である米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)」オンライン版 Early Edition に発表されます（米国東部標準時間 2 月 22 日の週に掲載）。なお後日発行される印刷版ではハイライト記事として「In This Issue」セクションにも紹介されます。

図：水溶性フラーレン TPFE による生体への遺伝子導入



水溶性フラーレン TPFE では、図中央に示す4つの正電荷を有するアミノ基が通常型フラーレン (C60) に付随しており、そのため負電荷の DNA と図中央左のように結合する。これは 100nm 程度のナノ粒子を形成し細胞膜を通過し、細胞内では再び TPFE と DNA に戻る。ここでは、GFP 遺伝子導入に成功し、細胞内に GFP が生じるため、図下右では一連のマウス気管支細胞に GFP が緑色に発現していることが分かる。青色は核を示す。

【用語解説】

- **フラーレン**： 1985年にハロルド・クロトー、リチャード・スモーリー、ロバート・カールによって発見された炭素同素体の一つで、炭素原子がサッカーボール状につながった分子。1970年に大澤映二博士（当時京都大学）により初めて提唱された。世界に先駆け日本で工業生産が開始されており次世代材料の基盤物質として期待されている。
- **水溶性フラーレン**： 通常のフラーレン (C60) は、水に溶ける性質はないが、研究チームの中村グループは、1993年に有機官能基を持たせることで水溶性を示す水溶性フラーレンを世界で初めて合成した。
- **遺伝子導入**： 目的遺伝子を持たない生物へ、他の生物で増幅した目的遺伝子を投与することで、その体内で目的遺伝子を発現させる手法である。これは自然界では簡単には起こらないので、化学的手法や電気生理学的手法により導入を試みる。これらの手法を総じて遺伝子導入法と呼んでいる。

- GFP、Green fluorescence protein (緑色蛍光蛋白質) : オワンクラゲ由来の蛍光蛋白質で、特定の光を当てると緑色に発光する。2008 年ノーベル化学賞を受賞した下村脩が発見・分離精製した。マウスなどの哺乳類に GFP 遺伝子を導入すると、発現した場合は体内で GFP がつくられるため、その発光を確認することにより、リアルタイムで GFP 遺伝子の発現や局在、ひいては細胞内シグナル伝達を把握することができる。

【発表雑誌】

雑誌名 : 米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)」

論文名 : In vivo gene delivery by cationic tetraamino fullerene

掲載日時 : オンライン版 Early Edition に、米国東部標準時間 2010 年 2 月 22 日の週に掲載予定

【注意事項】

報道の解禁時間は**日本時間 2 月 23 日 午前 5 時** (米国東部標準時間 : 2 月 22 日 午後 3 時) となります。(新聞掲載は **23 日朝刊**以降解禁となりますのでご注意ください。)

《本件に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 107 研究室

准教授 野入 英世

電話 : 03-5800-8648 FAX : 03-5814-8696 E-mail : noiri-tky@umin.ac.jp

東京大学大学院理学系研究科化学専攻

教授 中村 栄一

電話 : 03-5841-4356 E-mail : nakamura@chem.s.u-tokyo.ac.jp

《JST の事業に関するお問合せ先》

科学技術振興機構 イノベーション推進本部 研究プロジェクト推進部

小林 正

電話 : 03-3512-3528 Fax : 03-3222-2068 E-mail : kobayash@jst.go.jp

《取材に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター (担当 : 渡部)

電話 : 03-5800-9188 (直通) E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

独立行政法人 科学技術振興機構 広報ポータル部

電話 : 03-5214-8404 Fax : 03-5214-8432 E-mail : jstkoho@jst.go.jp
