

高分子の自己組織化を利用したケミカル・ナノマシンの創成とその標的治療への展開

東京大学大学院 工学系研究科材料科学専攻 教授 片岡 一則 助手 原田 敦史

1. はじめに

マイクロマシン技術においては、微少な場において高効率に仕事を行うことが重要である。このような観点から、生体由来の物質に着目すると興味深いものが数多く存在する。例えば、酵素は生物学的触媒であり、生体内の穏和な条件下においても酵素に触媒され数多くの有機反応が驚異的な速度と選択性で起こる。すなわち、酵素は天然に存在するマイクロマシンの一種であるとも言える。しかしながら、酵素自体の不安定さや抗原性が問題となり、in vivoにおける利用がしばしば制限されている。特に、特定の酵素を生体内の患部に集積させ、治療を行おうとする酵素ターゲティングの分野ではこの問題の解決は大きな課題となっている。そこで、本研究では、高分子の自己組織化を基盤として、荷電を有するブロック共重合体 (poly(ethylene glycol) - block - poly(-aspartic acid)) と酵素 卵白リゾチーム を混合することによって水溶液中での静電相互作用により、酵素を内核に保持したコア-シェル型集合体 (図1) を調製し、これを種々条件下において適切な生化学反応を遂行する『ケミカル・ナノマシン』として機能について検討を行った。

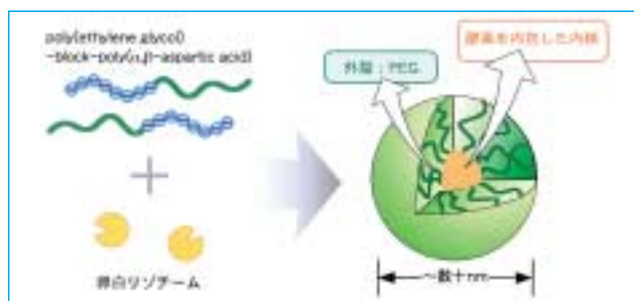


図1 酵素を内核に保持したケミカル・ナノマシン

2. 環境応答型ケミカルナノマシン

図1に示したような酵素を内核に保持したコア-シェル型集合体は、その形成の駆動力として水溶液中での静電相互作用を利用していることから溶液のイオン強度 (NaCl濃度) を変化させることによって可逆的な集合体形成を示すことが確認された。つまり、酵素は低イオン強度では内核に保持された状態であるが、イオン強度を増加させると酵素は集合体から放出された状態となる。再度、イオン強度を低下させると、酵素は集合体に内包された状態への戻る。このような挙動を利用して酵素反応をON-OFF制御を試みた。酵素活性を評価するために集合体より大きなサイズを有する基質 (菌体) を用いたところ、酵素が集合体に内包されている状態 (低イオン強度) では、酵素と菌体が接触できないため酵素活性を全く示さないが、イオン強度を増加させると酵素が集合体から放出されるため、酵素と菌体が容易に接触でき、酵素活性が確認された (図2)。このプロセスは繰り返し可能であり、集合体の外部環境変化による可逆的な形成に同期した酵素活性のON-OFF制御が可能であることが確認された。

3. コア部分をenzymatic nanoreactorとしたケミカルナノマシンシステム

前項では、集合体形成の可逆性を利用して酵素反応を制御したが、図1に示したような構造の集合体の内核を酵素反応場 (enzymatic reaction field) として利用することも可能であると考え、集合体を形成した状態での酵素活性を評価した。この評価では、基質として集合体に比べて小さなサイズを有する物質を用い、酵素反応によってp-nitrophenolが生じることを利用し

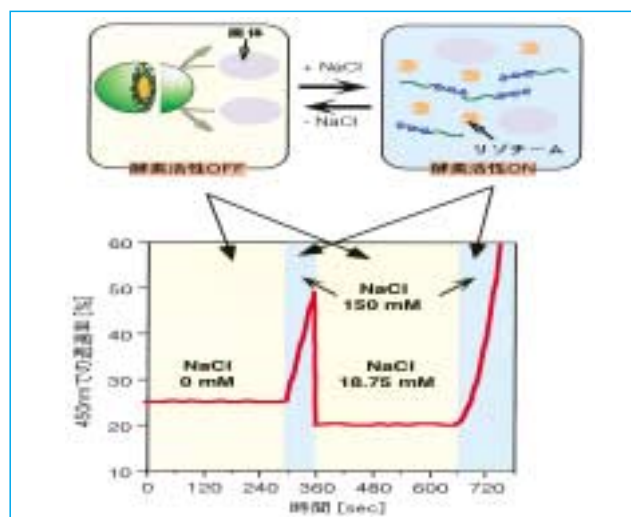


図2 外部環境変化による集合体の可逆的な形成に同期した酵素活性のON-OFF制御

た。図3に酵素単独と集合体に内包された状態の酵素について基質溶液と混合した直後からのp-nitrophenolの生成の様子を観察した結果を示す。集合体に内包された状態においても酵素反応が進行していることは明らかである。興味深いことに、酵素反応速度は、酵素単独の状態より集合体に内包されることによって約2倍になっていた。この酵素反応の促進機構については、酵素反応の速度係数を決定することによって、集合体の外殻層への基質の効果的な濃縮によって誘導されていることが確認された。つまり、外殻層が基質のリザーバーとして機能していた。このことから、外殻層を構成する高分子鎖と基質の親和性を高めることで酵素自体を化学修飾しなくても酵素反応をさらに促進させることが可能であることが示唆された。

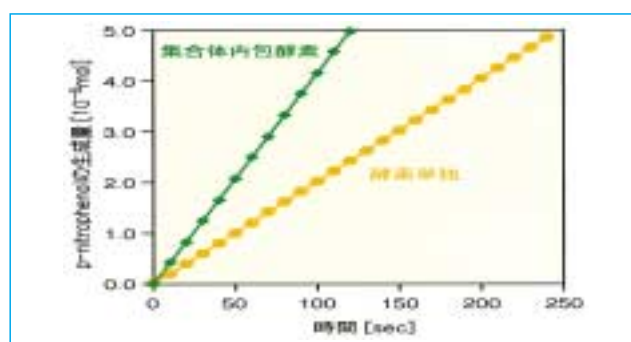


図3 集合体内核を反応場として利用した酵素反応の初期課程

4. おわりに

酵素と合成高分子間の自己組織化を利用して、酵素を内核に保持したコア-シェル構造を有する平均粒径50nmの多分子集合体を調製した。この集合体は外部環境変化 (イオン強度変化) によって、可逆的な形成挙動を示し、そのことを利用して酵素活性のON-OFF制御が可能であることが確認された。また、集合体に内包された状態においても集合体内核をナノスケールの酵素反応場として利用することも可能であることが確認され、『ケミカル・ナノマシン』と呼ぶにふさわしい興味深い挙動を示した。このようなシステムは、酵素ターゲティングに限らず、診断用素子としてなどさまざまな分野での有用性があると期待できる。