

◆新素材・先端 金ナノ粒子と光で生理活性を自在に操る 技術◆

生命活動における調節機能を担う生理活性分子の作用を理解するために、その生理活性を分子レベルの「かご」に閉じ込めたケージド化合物は非常に有用である。本研究では金ナノ粒子の物性に注目して、表面に特殊加工を施した金ナノ粒子を「かご」分子とする新たな方法を開発した。例としてアレルギー反応や神経伝達に関与するヒスタミンのケージド化合物を調製し、紫外線照射により金ナノ粒子とヒスタミンを切り離すことに成功した。細胞実験では、紫外線照射に伴ったヒスタミンに対する細胞応答が観測された。本法はヒスタミン以外の様々な生体関連分子にも応用可能である。

【B2010】

ナノ粒子に基づくケージド化合物の開発

(物材機構¹・神奈川大理²)

○中西 淳¹・中山秀一¹・菊地由希子¹・金子信吾¹・吉野雄太郎²・山口和夫²・堀池靖浩¹

[連絡者：中西 淳，電話：029-860-4569，E-mail：NAKANISHI.Jun@nims.go.jp]

ケージド化合物は、生理活性が一時的に眠らされており、光照射に応じて元の活性を取り戻す合成分子である。この分子を細胞や生体に加えた後に光照射を行うと、望みの位置・タイミングで、適量の生理活性分子を産生することができ、生理機能の自在なコントロールが可能である。しかしながら、従来のアプローチでは、分子の設計や合成、精製に労力を要するため、限られた報告に留まっていた。本研究では、特殊な表面修飾を施した金ナノ粒子を設計し、ナノ粒子表面への結合・解離を原理としたケージド化合物の新しい合成原理を開発した。

開発したナノ粒子は、表面に光切断できる活性エステル基が修飾された構造をしており、アミン化合物を一旦捕捉し、光照射に応じてこのアミンを放出する(図左)。この設計では、嵩高いナノ粒子が妨げとなり、固定化されたアミンの活性が阻害され、ケージド化合物として機能すると考えた。と同時に、ナノ粒子自体が固相担体となるため、対象の化合物との混合・遠心操作という単純な操作で目的の分子を得ることができる。一例として、アレルギー反応や神経伝達に関わるアミンであるヒスタミンを固定化したナノ粒子を調製した。このナノ粒子を、カルシウム蛍光指示薬を取り込ませた HeLa 細胞の外液に添加した後で、近紫外の光を照射したところ、光照射量・タイミングに対応した細胞内カルシウム濃度の増大が見られた(図)。これは、放出されたヒスタミンが細胞表面の受容体に結合し、細胞内カルシウム伝達系を活性化したことを示している。一方で、ナノ粒子を細胞に振りかけるだけで、光照射を行わなかった場合には、このようなカルシウム応答は見られず、このことはこのナノ粒子が確かにケージドヒスタミンとして機能していることを証明している。開発したケージドヒスタミンは、近年注目されているヒスタミンの神経活動への関与を調べる上で有用である。さらに、ペプチドやタンパク質などの多くの生体分子はアミンに属するため、同じ戦略でケージド化合物が合成可能であり、薬剤の新しい標的部位の探索など、創薬研究での応用も期待がもてる。

