神奈川工科大学

バイオメディカル研究センター

研究報告

第 3 号

2022 年度

研究推進機構

目次

・バーチャル・リアリティを活用した新規分子標的型薬物送達システムの構築と制御
　～ナノマテリアルを用いた分子送達におけるタンパク質性カプセルの評価と生体応用～
応用化学科　高村岳樹

バーチャル・リアリティを活用した新規分子標的型薬物送達システムの構築と制御　～ナノマテリアルを用いた分子送達におけるタンパク質性カプセルの評価と生体応用～

研究者名：　応用化学科　高村岳樹

１．研究の目的

アプタマーは、特定の標的分子の立体構造を認識し、特異的に結合する人工核酸である。アプタマーは、抗体や酵素などのタンパク質に比べて安定性や保存性が高く、低コストで大量生産できるという利点がある。そのため、バイオセンサーや医薬品などの分野で応用されている。新型コロナウイルスを検出するバイオセンサーとして、アプタマーを用いた研究開発が進められている。、アプタマーは新型コロナウイルスの検出に有効なツールとして注目されており、さまざまな企業や研究機関がその応用を模索している。今回、既存のアプタマーを用いたコロナウィルスの検出について検討した。

２．研究の必要性及び従来の研究

コロナウイルスのアプタマー研究は、感染症対策や診断技術の革新に貢献すると考えられ、その研究の必要性については、以下のような点が挙げられる。

コロナウイルスは、空気中のエアロゾルを介して感染すると言われているが、空気中のウイルス濃度をリアルタイムで検査できる方法・機器はまだ開発されていない。アプタマーを用いたバイオセンサーは、エアロゾル中のウイルスを高感度に検出する可能性がある。

コロナウイルスの感染者の迅速な検出のためには、PCR 検査や抗原検査などの従来の検査法では時間やコストがかかりすぎるという問題がある。アプタマーを用いたバイオセンサーは、秒オーダーの短時間でウイルスの存在を検出できると期待される。

コロナウイルスは、変異株が次々と出現しており、抗体やワクチンの有効性に影響を与える可能性がある。アプタマーは、コロナウイルスの表面にある感染の鍵となる RBD（受容体結合ドメイン）に結合することで、オリジナル株や変異株に対しても高い特異性と感度を示すことが確認されている。

アプタマーは、抗体や酵素などのタンパク質に比べて安定性や保存性が高く、低コストで大量生産できるという利点がある。また、アプタマーは、コロナウイルスの感染阻害力を持つことも報告されており、抗ウイルス薬としての可能性もある。

例えば、DENSO は、新型コロナウイルスの表面にあるスパイクタンパク質を、半導体センサーとアプタマーで検出するバイオセンサーを開発しており、このバイオセンサーは、PCR 検査や抗原検査とは異なり、ウイルスの存在そのものを高感度に検出できる。

また、NEC は、新型コロナウイルスと結合する人工 DNA アプタマーを開発しており、このアプタマーは、感染の鍵となるウイルス表面の RBD（受容体結合ドメイン）を標的としており、オリジナル株や変異株に対しても強く結合することが確認されている。NEC は、このアプタマーを用いた空間モニタリング事業や抗ウイルス薬の開発に取り組んでいる。

３．期待される効果

新型コロナウイルスのアプタマー検出の方法には、以下のような効果が期待される。

高感度：アプタマーはウイルスの立体構造を認識し、強く結合するため、微量のウイルスでも検出できる。

迅速：アプタマーとウイルスの結合は温度や pH に依存しないため、簡単な操作で検出できる。

柔軟：アプタマーは人工的に作製できるため、新型コロナウイルスの変異株に対応したアプタマーを迅速に開発できる。また、アプタマーは安定性が高く、保存や輸送が容易である。

小型：アプタマーを用いたバイオセンサーは小型化が可能であり、、医療施設や公共施設など様々な場所で利用できる。

４．研究の経過及び結果・評価

既存のアプタマーを用いて、コロナウィルスのアプタマー検出が可能か検討した。アプタマーの 5’側に T で 5 base 延伸し、FAM で修飾した。また 3’側は BHQ で修飾させた。このプローブは、コロナウィルスを認識することで、構造変化を生じ、蛍光強度が減弱することが期待される。実際にアプタマーとコロナの表面タンパク質であるスパイクタンパク質とアプタマーの延伸部分もスパイクタンパク質と結合してることが推定された。実際にスパイクタンパク質と結合させたところ、濃度依存的に蛍光強度の減少が観測された。このため、このアプタマーはコロナウィルス検出のバイオセンサーとして利用できることが明らかとなった。これまでにナノダイヤモンドによる、オリゴヌクレオチドの細胞質への運搬が可能であることを示しているため、今後、ナノマテリアルを基盤としたアプタマーを用いるバイオセンサーを構築することでより扱いやすい担

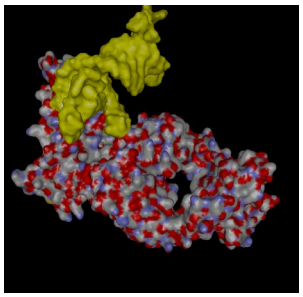

図　蛍光性オリゴヌクレオチド担持ナノダイヤモンドの細胞内送達

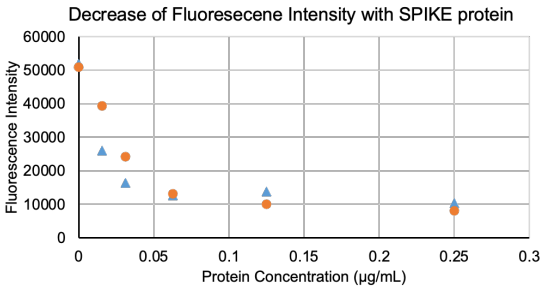

図　アプタマーを用いたスパイクタンパク質の検出

体となることが期待される。

５．今後の計画

ナノ炭素素材を介してアプタマーを用いた細胞内のウィルス検出や、環境中のウィルス検出基盤を作成する

６．研究成果の発表

(1) Misaki, K.; Tue, N.M.; Takamura-Enya, T.; Takigami, H.; Suzuki, G.; Tuyen, L.H.; Takahashi, S.; Tanabe, S., Antiandrogenic and Estrogenic Activity Evaluation of Oxygenated and Nitrated Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Using Chemically Activated Luciferase Expression Assays. Int. J. Environ. Res. Public Health 2023, 20, 80. https://doi.org/10.3390/ijerph200100

(2) Hiroaki Kaneko, Shin ichi Ishiwata, Takeji Takamura-Enya, The fine-scale genetic structure and dispersal ability of the mayfly *Ecdyonurus yoshidae* Takahashi (Ephemeroptera: Heptageniidae) in the Sagami River system, southern Kanto Region, Japan、Journal of Asia-Pacific Entomology 25(4) 2022