

## 細胞生理機能を操る！人工の受容体から臨床応用まで

北口 哲也

生命活動の基礎となっている細胞生理機能は、細胞内に多数存在する、さまざまな分子同士の複雑な相互作用の結果として引き起こされている。したがって、分子動態を外部より制御できれば細胞生理機能を操ることができ、破壊した細胞生理機能を回復させることができれば病気の治療へとつなげていける。近年、細胞生理機能を特定の薬剤と遺伝子コード型の人工受容体で操作する化学遺伝学ツールが多数開発され、注目されている。化学遺伝学ツールの開発における重要なポイントは、①人工受容体が内在のリガンドで活性化されないこと、②設計した薬剤が内在の受容体を活性化しないこと、③設計した薬剤が人工受容体を活性化すること、である。

化学遺伝学ツールとして現在一番活躍しているのは、「設計した薬剤で特異的に活性化できる設計した受容体」という意味をもつDREADD (designer receptors exclusively activated by designer drugs) であろう<sup>1)</sup>。もともと統合失調症の薬剤であるClozapineはムスカリン様アセチルコリン受容体M3サブタイプ (M3受容体) に結合するが、その誘導体であるClozapine N-oxide (CNO) はM3受容体を含むその他の受容体にはほとんど結合しないことが知られていた (上記のポイント②)。そこで、M3受容体を発現させた酵母をアセチルコリンで刺激すると増殖が促進されることを利用して、CNOで増殖が促進される変異M3受容体をスクリーニングし、2か所に変異の導入されたM3受容体 (M3Dq) が獲得された (ポイント③)。このM3DqはアセチルコリンやClozapineでは活性化されず、CNOで特異的に細胞内カルシウム濃度を上昇させた (ポイント①)。そして、受容体のサブタイプや細胞内領域を組み換えることでCNOによりcAMP動態を制御することも達成されている。また、細胞特異的にM3Dqを発現するトランスジェニックマウスにCNOを投与することで、インスリン分泌、運動量、食欲、睡眠などの個体の生理機能も制御されており、さらに、アカゲザルのような高等な動物でも機能することが示されている<sup>2)</sup>。その他、CNO以外の薬剤 (Salvinorin B) で活性化できる $\kappa$ -opioid受容体を利用したDREADDも開発されており、レパトリーが増えることで複数の細胞を異なる薬剤で自在に制御できるようになっていくであろう。

また、開発における3つの重要ポイントを一気に解決できる、受容体のリガンド認識部位を抗体に変更した受

容体もある。これは、狙った抗原に対して抗体を作製できる (活性化のための薬剤を自由に選択できる) ことと、抗原と抗体の結合は特異的で親和性が高いことを活かした化学遺伝学ツールと言える。この抗体の多様な分子認識能を利用した受容体はキメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor: CAR) と呼ばれ、その歴史はDERADDよりもかなり古い<sup>3)</sup>。最初はT細胞受容体の細胞内ドメインと抗体の可変領域を連結させることで、T細胞を抗原で活性化できるCARが報告された。現在ではT細胞の共刺激に関わっているCD28と4-1BBの細胞内ドメインがCARへ追加され、T細胞を大幅に活性化させることができるようになっており、CARを導入したT細胞 (CAR-T細胞) が、がん免疫療法に使えることとなっている。CAR-T療法は、患者より採取したT細胞にウイルスでCARを導入したあと患者に投与し、抗原を持つがん細胞を攻撃させるという高度な個別療法である。2019年、B細胞性の腫瘍で豊富に発現する膜タンパク質CD19を認識するCAR-T細胞製剤 (キムリア) が日本で承認されている。さらにCARの開発が進み、認識する抗原の種類が増えることで、対象となるがんが増えていくことに期待したい。また、研究ツールとしてのCARは、T細胞だけでなく、さまざまな細胞に導入され広く活用されている。細胞内ドメインを変更することで、抗原添加により、細胞増殖、分化、アポトーシスなどの細胞生理機能を制御できることはもちろんのこと、蛍光や発光と組み合わせることで、抗原を認識するセンサーへと展開することも示されている<sup>4)</sup>。

その他に、すでに承認されている薬剤に対して、より低濃度で反応する人工受容体を開発することで臨床応用を目指す、DREADDを発展させた試みもある<sup>5)</sup>。このように、化学遺伝学ツールは、研究から臨床まで幅広く適用が可能であり、これからの発展が楽しみなツールである。

- 1) Armbruster, B. N. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 5163 (2007).
- 2) Bonaventura, J. *et al.*: *Nat. Commun.*, **10**, 4627 (2019).
- 3) Kuwana, Y. *et al.*: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **149**, 960 (1987).
- 4) Chang, H. J. *et al.*: *ACS Synth. Biol.*, **7**, 166 (2018).
- 5) Magnus, C. J. *et al.*: *Science*, **364**, 6436 (2019).