

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名: 遺伝子ベクターとして機能するナノ構造デバイスの創製

2. 研究代表者名: 片岡 一則 (東京大学大学院工学系研究科 教授)

3. 研究概要

本研究の目的は、ウイルス性遺伝子ベクターに代わる安全でかつ高機能の人工遺伝子ベクターとして遺伝子治療分野において広範な応用が期待出来るナノ構造デバイスを創製することである。現在までに、合成高分子や脂質分子の自己組織化を通じて、ナノ構造デバイスの基本構造が完成し、生体内環境応答機能や外場応答機能を付与したインテリジェントナノ構造デバイスを創製すると共に、細胞・動物実験等を通じた機能評価、更なる高機能化の検討を行っている。

4. 中間評価結果

4 - 1. 研究の進捗状況と今後の見込み

研究は、極めて順調に進行しており、人工遺伝子ベクターの研究としては、国際的にも他の追随を許さない高いレベルにある。高分子の精密合成技術と機能性核酸合成技術の組み合わせにより、遺伝子ベクターが大きく進化した。ミセル型、エンベロープ型の2種類のベクターを開発しているが、何れも着実に進歩している。特に、ミセル型においては、機能化が進んでおり、且つその機能が *in vivo* において確認されていることが、大きな進歩である。

基本的に当初計画に齟齬を来すことなく、加速しながら計画に沿って研究が進行している。

チームを構成している4つのグループの連携が密でありながら、それぞれ独自の研究が進められており、お互いの成果を取り入れながら進化している。加えて、チーム外の異分野(主に医療分野)の研究者も巻き込んで、臨床応用への取り組みが見られ、今後大きな成果が期待出来る。

4 - 2. 研究成果の現状と今後の見込み

高分子ミセル型遺伝子ベクターの研究は、輸送系である血液中での安定性、細胞への取り込みの効率向上、細胞内での機能発現などについて進んでおり、それぞれの環境への応答性を示すものとして、pH応答性、還元環境応答性等のものがデザインされ、*in vivo* においてその効果が確認されている。

また、細胞質移行を促進する構造探索のためのポリマライブラリーを構築して、効率的に探索を進めている。ガン治療に向けた機能性高分子ナノ構造デバイスの設計戦略も示され、戦略に沿って着実に研究が進んでいる。

多機能性エンベロープ型ナノ構造デバイスについては、pH応答性ペプチド、細胞膜透過性ペプチ

ドや標的結合リガンドを組み合わせることによって、in vitro において、アデノウイルスと同等の遺伝子発現を示すベクターの開発に成功している。そして、これらの研究を通じて、細胞内や生体内の遺伝子などの動態を観察する手法も開発した。

目標達成のための今後の計画も明確に示されており、大きな成果を上げられるものと期待している。

4 - 3 . 今後の研究に向けて

当初計画を上回るスピードで研究が進んでいる点を高く評価したい。4つのグループがそれぞれ成果を上げており、その成果が相乗効果を生んでいる。更に幅広い研究者の連携が必要になってくる場面も遠くはないものと思われるが、当面は現体制を維持して行くことで、次の大きなステップへの基礎を固められることを期待する。

4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

極めてハードルの高い目標ではあるが、それだけに期待も大きい。ここまでは予想を上回る順調さで進んできているが、医薬品開発には、超えなければならないハードルが無数に存在する。現体制で必要な基礎データを固め、実用化を揺るぎないものとされることを期待する。

4 - 5 . 総合的評価

米国において、政府主導による大規模なDDSの研究プロジェクトが昨年からは開始されているが、国際的に見てもこのチームはトップレベルにある。これまで、ウイルスベクターに対して、遺伝子送達能力において圧倒的に劣っていた高分子系のベクターの能力を大幅に改善して、その効果をin vivo において確認したことは、目覚ましい成果である。ミセル型デバイスを担当する片岡グループとエンベロープ型デバイスを担当する原島グループに、原料となる高分子や核酸とのコンジュゲートを開発する長崎グループ、ベクターに取り込むべき核酸を合成する佐々木グループの連携が非常によく、それぞれ効率的な研究となっている点を高く評価したい。