

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名: 細胞対話型分子システムを用いる革新的遺伝子送達概念の創製

2. 研究代表者名: 片山 佳樹 (九州大学大学院工学研究院 教授)

3. 研究概要

本研究は、細胞内の標的シグナルに応答して遺伝子発現を活性化できる遺伝子治療法の基礎概念を確立し、これを一般化できるよう幾つかの疾患に適用できるシステムを開発して、動物モデルでの適用を実現することを目的としている。これまでに、本概念を可能にする遺伝子制御材料の分子設計の確立と、5種類のプロテインキナーゼ、3種類のプロテアーゼに応答する材料の開発を試み、順次、基礎的な評価が進んでいる。また、ガンへの適用としては、動物モデルでの検討を開始している。さらに、ウイルス疾患への適用でも好結果を得ている。

循環器系疾患とウイルス疾患に関する評価系の確立、基質ペプチドのハイスループット探索法なども確立しており、研究開始2年目ではあるが、順調に結果を出しつつある。

4. 中間評価結果

4 - 1. 研究の進捗状況と今後の見込み

基質設計・合成・評価の一連の作業が、順調に効率よく進められている。キャリアーの開発も順調であり、細胞への導入に関してはグループ間の連携が良く取れている。また、シグナル応答型遺伝子の癌における発現制御能が、細胞のみならず、*in vivo* においても働きうることを示したことは大きな成果と言える。以上のように、各種キャリアーの開発、細胞への導入、細胞系でのシグナル応答型遺伝子制御あるいは *in vivo* での適用検討など極めて精力的に研究を進め、目標を達成している。

本研究は、提案している概念が広く、疾患細胞特異的遺伝子制御として一般性があることを実証できたことは、大きな意義があるものである。細胞内シグナルを用いる発現制御と言う概念は、世界でも先行している概念であり、医療面での展開には大きな成果が期待できる重要な研究である。

4 - 2. 研究成果の現状と今後の見込み

標的とするペプチド基質の設計が順調に進んでおり、そのハイスループット生成にも成功している。また、中空ナノカプセルの表面修飾による高選択性も実現している。新たに開発したペプチドアレイ法も優れたものと評価出来る。

細胞内シグナル応答型遺伝子制御システムの *in vivo* への適用が癌治療で可能となりつつあり、社会的インパクトも大きいものと言える。標的とするシグナルに対して実用的な感度を有する基質設計の基盤が確立される可能性も高く、大きな成果を期待している。

基質探索法の開発、治療効果評価のためのアッセイ系の開発、ウイルス感染モデルの開発が

新たな展開・方向としていることは妥当と思われる。感染モデルの確保は新たな課題となるが、後半の研究展開には不可欠の課題であり、解決を期待したい。

研究開始から未だ日が浅いこともあってか、論文発表・特許など成果の公表の面では不十分である。類似の研究は、世界的に見ても殆ど無いのが現状であり、オリジナリティーに富んだ研究課題であるので、適切に成果を公表していく必要が有ろう。

4 - 3 . 今後の研究に向けて

最初はテーマが発散する(対象とする疾患がグループにより異なっている)のではないかとの危惧があったが、実際には夫々のグループがしっかりとの方針(研究計画)を持ち続けており、杞憂であった。基質を分子設計し材料化するグループと、それらを活用して *in vivo* 評価するグループとの連携はうまく取れており、成果のフィードバックも適切であることから、今後もこの体制を維持し、世界で最初と言っても良い、本研究の概念を実証出来る成果を期待している。

本概念の特許化・研究成果発表が遅れているようである。貴重な成果であるので、適切な公開を期待したい。

4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

今まで、予想されるハードルの高さから、研究課題となり難いと思われていたテーマへの果敢なチャレンジであり、貴重な成果が得られている。今後の医療に必須の手段となる可能性を秘めており、期待は大きい。

これまでの研究成果から、本研究の最終目標である癌、循環器疾患、ウイルス疾患で、世界最初の細胞特異型遺伝子治療の臨床応用が可能であることを証明することを期待したい。

4 - 5 . 総合的評価

世界初と言って良い極めて意義の高い概念を証明する研究をパワフルに推進しており、成果も着々と出ている。細胞内シグナル応答型システムを癌、循環器疾患、ウイルス疾患に適用し、細胞特異的遺伝子治療に臨床応用を可能にする、という壮大な研究であるが、シナリオ(研究計画)に沿って順調に研究が進展している。適切なペプチド基質の分子設計、細胞への導入法最適化、臨床的評価、等が適切になされており、極めて優れた研究となっている。研究開始2年間でここまで進捗したことは高く評価される。