

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：遺伝子治療実用化のための超分子ナノデバイス製造技術の創成

2. 研究代表者：片岡 一則（東京大学大学院工学系研究科・医学系研究科 教授）

3. 研究概要

本研究では、遺伝子・核酸医薬の実用化を目指して、高度なベクター機能の創り込みを行った超分子ナノデバイスを構築する。具体的には、マルチ機能を創り込んだブロック共重合体の自己組織化により形成される高分子ミセル型と脂質二分子膜を主体とするエンベロープ型の二つのナノデバイスに関して、基盤技術構築グループと実用的製造技術開発グループが連携し、超分子ナノデバイスの創製とその高効率・高再現性製造技術の構築を行う一方で、臨床展開研究グループとの連携により医療分野での本格的実用化を目指した研究を遂行している。

初年度にあたる平成 18 年度は、基盤技術構築グループと臨床展開研究グループとの間で、超分子ナノデバイスに搭載可能な機能と、対象疾患や投与法からの要請について検討し、疾患毎のナノデバイス機能の最適化の方向性を見出した。これにより、基盤技術構築グループでは超分子ナノデバイスを構成する要素設計へのフィードバックを得ることができ、臨床展開研究グループでは疾患モデル動物の構築や超分子ナノデバイス投与法の規定に至るなど、研究計画を上回る進捗を得た。平成 19 年度には、*in vivo* で治療効果を発現するために有効と考えられる様々な機能として、標的指向性を高めるリガンドやナノデバイス安定性向上に寄与する架橋導入、エンドソーム脱出や核移行性を促進するデバイス設計などの検討を行った。また、当初平成 19 年度後半もしくは 20 年度以降に予定していた *in vivo* 評価についても、平成 19 年度初頭より取り組み、疾患モデル動物による評価系を確立し、計画を前倒して治療効果や副作用の検証を進めた。その結果、平成 20 年度終了時には、高分子ミセル型とエンベロープ型の二つのナノデバイスに関する基本設計の確立と機能評価について、計画を前倒しする形での成果蓄積が得られ、平成 21 年度からは実用的製造技術開発グループへの技術移転の準備に入っている。また、*in vivo* 共焦点顕微鏡の導入により、世界で初めて腫瘍部位へのナノデバイス集積をリアルタイムに追跡する事にも成功し、当初計画にない重要な成果を上げる事が出来た。平成 22 年度と最終年度となる平成 23 年度には、臨床開発を念頭においた動物実験モデルによる周到的治療実験が計画されており、研究終了時において前臨床開発に進む基盤構築に至るという当初計画の達成通りに研究開発が進捗している。

4. 中間報告結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

研究のねらいを実現するため、高分子ナノミセルとエンベロープ型の 2 種類のタイプの超分子デバイスを独自の材料設計技術に基づいて実現し、生体適合性や安全性に優れた機能を創り込んでいる。各々の機能・効果及びその組み合わせの機能・効果の確認が十分に行われ、外部の客観的な評価も受けている。即ち、チームを構成する片岡、原島、佐々木等の各グループで当初計画の目標を超える成果を出し、研究代表者の強力なリーダーシップの下、グループ間の良好な協力・連携と相まって、関連分野での世界の研究をリードしている。治療の対象についても、これまでの遺伝子治療の対象である癌に加えて、循環器系の難病として知られている肺動脈性肺高血圧症や骨再生医療分野にもその適用範囲を広げている。一方、当初の遺伝子の核内導入に対しては徐々に方法が見え始めて来たが、まだ明確な結果を得ていない。また、新しい機能を有する人工遺伝子

の合成に関しても、その機能を発揮した結果が得られていないので、更に努力を要す。

研究の途上で追加予算措置を講じたが、その成果として *in vivo* 共焦点顕微鏡の導入により世界初の腫瘍部位へのナノデバイス集積を「リアルタイム」で追跡することに成功し、計画になかった重要な成果が得られ、新評価法の開発に展開している。

本研究により、非ウイルスベクターはウイルス系に比べ、遺伝子導入効率で劣っているとの従来の一般的な考えを覆し、ウイルスを凌駕する治療成績を上げられる可能性を示したことは、今後の遺伝子治療分野の進展にとって有意義である。また、癌以外の循環器系の難病や骨再生などの再生医療への展開を示したことはインパクトが大きい。

4-2. 今後の研究に向けて

基礎的な研究成果も十分挙げつつコンセプトの発展的展開をしており、医療への実用化研究も着実に進行していることから、研究の方向性は非常に優れている。安全で、有効性の高い非ウイルス系のベクターの開発は、遺伝子治療、核酸医薬の実用化が十分に期待できるものであり、また、この分野のプラットフォームテクノロジーとして世界をリードする標準的な技術になる可能性がある。今後、戦略目標の前臨床試験の開始が行えるレベルの成果が出てくるものと期待できる。

実施体制も現在の CREST 研究体制としては非常に優れているが、今後、更に研究費の増額が見込まれ、その場合、これまでとは異なる実施体制を考えていく必要がある。研究者数の飛躍的増加も見込まれ、成果をあげるために体制の再考も必要であろう。また、人材育成の観点からもその役割の重要性がますます高くなると考えられる。

4-3. 総合評価

基礎技術構築、臨床展開、実用的製造技術開発を 3 グループで分担、バランスよく連携を取り、本領域の中でも特筆すべき成果をあげているといえる。これまでに開発した超分子ナノデバイスは臨床開発を念頭において動物実験モデルによる治療実験を計画しており、研究終了時には前臨床開発に進む基礎構築に至ることがこれまでの進捗から期待できる。今後、この成果を踏まえ、大きな研究発展と実用化に向けた貢献が期待される。

上記のように本チームは世界をリードする研究を推進しており、CREST の課題としては学術的にも社会貢献という意味でも最も高い評価を与えるべきチームである。