

令和5年度 創薬基盤推進研究事業 研究開発課題
中間報告書

研究開発課題名	高分子ミセルによる核酸・ペプチド・タンパク質医薬品の送達技術に関する研究	
代表機関名	国立大学法人東京工業大学	
研究開発代表者	所属 役職	科学技術創成研究院 教授
	氏名	西山 伸宏
全研究開発期間	令和3年11月30日 ～ 令和8年3月31日 (予定)	

研究開発成果概要：

ブロック共重合体の自己組織化に基づく高分子ミセルは、さまざまな薬剤を送達可能なオンデマンド型 DDS として有用である。本研究グループは、これまでに難病に対する核酸、ペプチド、タンパク質の DDS として高分子ミセルの有用性を実証してきており、なかでも siRNA によるがん治療は第 I 相臨床試験、mRNA による変形性関節症(OA)の治療は非臨床試験へと進んでいる。さらに、ミセル表面へのリガンド分子の導入によってさまざまな臓器・組織の標的化が可能であり、本研究グループは、グルコースリガンド導入ミセルが効率的に血液-脳関門(BBB)を通過することを実証し、脳神経系疾患の治療へと展開している。

本研究では、高分子ミセル型 DDS に関して、核酸、ペプチド、タンパク質等の新規モダリティに焦点を当て、多様な医薬シーズの内包技術の確立ならびに特定の臓器・組織標的化のためのミセル設計の最適化（サイズ最適化やリガンド分子の導入）を図る。標的に関しては、脳に加えて、炎症部位や線維化組織について検討する。さらに本研究では、DDS の最適化・高度化に加えて、シーズ開発研究者ならびに薬物動態評価技術研究者と連携し、医薬シーズ、標的に応じた最適 DDS の最適化を行う。これらの検討を通じて日本発の革新的 DDS 医薬品を開発することが本研究の目的である。

本研究開発では、具体的に、1)オリゴ核酸送達用ミセル技術の最適化と高度化、2)mRNA 送達用ミセル技術の最適化と高度化、3)環状ペプチド送達用ミセル技術の最適および高度化、4)タンパク質送達用ミセル技術の最適化および高度化、5)脳内へのデリバリー技術の最適化および高度化の 5 つの項目に関して研究開発を進めてきた。以下に、これまでに得られている研究成果の概要と今後の進め方について記載する。

1)オリゴ核酸送達用ミセル技術の最適化と高度化に関しては、1 分子のオリゴ核酸を内包した世界最小スケールのデリバリー技術「ユニットポリイオンコンプレックス(uPIC)」を中心に研究開発を進めてきた。これまでに uPIC は優れた血中安定性と組織浸透性を有し、線維性の膵臓がんや脳腫瘍モデルに対して高い集積性を示し、2020 年より siRNA 内包 uPIC の臨床第 I 相試験がトリプルネガティブ乳がん患者に対して進行中である。そこで本研究では、炎症性筋組織に対しても uPIC が効果的に集積できることを明らかにした。さらに、本研究では、搭載するオリゴ核酸の化学構造が uPIC の安定性や体内挙動における影響を明らかにし、核酸医薬シーズに応じて uPIC を最適化するノウハウを確立することができた。今後は、ナノ DDS へのリガンド分子の導入や疾患モデルの治療実験へと進めていく予定である。

2)mRNA 送達用ミセル技術の最適化と高度化に関しては、全身投与型の mRNA 送達用 DDS の構築

を指向して、ミセルの内核構成ポリマーの化学修飾や搭載する mRNA の分子修飾に関して詳細に検討し、その最適化を行うことができた。その一方で、疾患治療を目的とする展開として、mRNA 内包ミセルの筋肉内投与における有用性を明らかにしてきた。その結果、mRNA 内包高分子ミセルは、脂質ナノ粒子(LNP)と比較して、免疫反応を誘導せず、投与部位の組織傷害・疼痛症状を抑えることから、治療用 mRNA 医薬として有用であることが示唆された。一方、ワクチンへの応用に関しては、mRNA 自体に核酸工学の手法を用いて免疫賦活化アジュバントとしての活性を付与する手法を確立することができた。本手法は、現在の LNP ワクチンの全身性副反応の課題を克服する可能性を持つ画期的な方法であると考えられる。今後は、ナノ DDS の最適化を進め、疾患モデル治療における有用性を明らかにしていく予定である。

3)環状ペプチド送達用ミセル技術の最適および高度化に関しては、分子エンゲージャーの設計を行い、ホスト-ゲスト化学を利用して、種々の大環状薬物/ペプチドを搭載可能な高分子ミセルのプラットフォームを構築した。一部の大環状薬物/ペプチドに関しては、pH に応答した薬物放出特性に加えて、優れた血中滞留性ならびに固形がん選択的な集積性が確認された。また、がん細胞パネルを用いた評価によって、大環状薬物/ペプチド内包ミセルは十分な薬理活性を有することが確認された。今後は、大環状薬物/ペプチド内包ミセルの最適化を進めつつ、疾患モデル治療における有用性を明らかにしていく予定である。

4)タンパク質送達用ミセル技術の最適化および高度化に関しては、タンパク質、タンニン酸(TA)、ボロン酸基含有ポリマーによって形成される三元系高分子ミセルの構築を行った。化学構造の異なる種々のボロン酸化合物と TA の相互作用について検討を行った結果、優れた血中滞留性およびがん集積性をもたらすボロン酸基含有ポリマーの構造を明らかにすることができた。また、in vitro 評価では本技術では抗体の細胞質内デリバリーが可能となり、in vivo 評価では Cas9/sgRNA 複合体(RNP)の固形がん選択的なデリバリーとがん遺伝子のゲノム編集に基づく治療効果を実証することができた。今後はリガンド分子を搭載した高分子ミセルによる疾患モデルの治療と安全性の評価を実施する予定である。

5)脳内へのデリバリー技術の最適化および高度化に関しては、脳内への抗体のデリバリーに取り組み、血液-脳関門(BBB)を突破するためのグルコースリガンドに加えて、神経細胞を標的化するための第 2 リガンド分子の導入によって、脳内の細胞レベルでの抗体デリバリーが可能になることを明らかにした。今後は本システムの最適化を進め、抗体の細胞内デリバリーに基づく神経変性疾患モデルの治療における有用性を実証していく予定である。

以上のように、本研究では 1)~5)の 5 つの項目に関して当初計画通りに研究を進め、マイルストーンを達成することに成功することができた。また、本研究では本事業および AMED 内の異なる事業におけるシーズ開発研究者と連携し、オリゴ核酸や mRNA のデリバリーのために高分子ミセル型 DDS の提供を行っており、疾患モデル治療における有用性が明らかになりつつある。今後は、リガンド分子の導入など、高分子ミセル型 DDS の高度化を進める一方で、疾患モデル治療における有用性と安全性を実証し、非臨床・臨床試験に繋げるべく研究開発を進めていく予定である。

以上