

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 「次世代がん研究推進のためのシーズ育成支援基盤」(核酸医薬シーズによる難治がん治療の実現に向けたナノDDS支援基盤の構築)
2. 研究開発代表者： 宮田完二郎 (国立大学法人 東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター)
3. 研究開発の成果

核酸医薬シーズは、標的（遺伝子）に対する高い選択性を有することから、次世代のがん治療薬として大きな期待を集めている。しかしながら、核酸医薬シーズの医薬品としての実用化に向けては、その低いバイオアベイラビリティを改善する方法論の開発が必要不可欠と考えられている。このような背景のもと、本研究開発課題は、核酸医薬シーズの薬効を高めることを目的とし、核酸医薬シーズを効率良く腫瘍組織まで送達するための「核酸キャリア」の開発、および核酸医薬シーズ保有研究者へのサンプル提供を行った。ポリエチレングリコールとカチオン性ポリアミノ酸からなるブロック共重合体の精密構造設計を通じて、粒子径が約 20 nm かつ表面電位（ゼータ電位）が中性となる small interfering RNA (siRNA) キャリアを創製した。構造が最適化されたブロック共重合体により構築された siRNA キャリアは、血清中で長時間安定であり、また優れた血中滞留性を示すことが確認された。また、種々のがん細胞をスフェロイド培養し、各 siRNA シーズをキャリアに搭載してアポトーシス誘導効果や細胞増殖抑制効果を評価したところ、siRNA の標的遺伝子（もしくは siRNA の配列）に応じて有意な増殖抑制効果が認められた。そこで、膵臓がん (BxPC3) 細胞をマウスの皮下に移植して腫瘍モデルを構築し、全身投与後の臓器分布を評価した。その結果、siRNA キャリアは、siRNA 単体と比較して正常臓器への集積性は同等であったが、腫瘍組織への集積性に関しては 1 桁以上の増加を示した。加えて、腫瘍組織での有意な標的遺伝子発現抑制効果と腫瘍増殖抑制効果も示した。その一方で、投与後の各種血液パラメーターを測定したところ、問題となる全身性の副作用を示さないことも確認された。次に、送達可能な核酸医薬シーズの多様性を検証するために、1 本鎖のアンチセンスオリゴ DNA (ASO) へと核酸キャリアを適用したところ、siRNA と同様の物理化学的性質を示すことが確認された。

上記実験と並行して、肝臓（がん）に対する指向性を有する機能性高分子と核酸分子のコンジュゲート体を構築した。具体的には、肝（がん）細胞表面に特異的に結合するリガンド分子を機能性高分子に導入し、さらに核酸分子をコンジュゲートした。リガンド分子の導入部位が異なる複数のコンジュゲート体を分子デザインし、実際に合成することで、肝（がん）細胞指向性を発揮するのに最適な分子構造を導出した。最適化されたコンジュゲート体を用いて肝臓（がん）への核酸デリバリー効率を評価したところ、市販の *in vivo* 用核酸導入試薬を上回る遺伝子発現抑制効果を得ることができた。

そこで、各核酸医薬シーズに応じた腫瘍モデルを構築して治療実験を行った。その結果、脳腫瘍同所移植モデル、ホルモン耐性前立腺がん皮下移植モデル、および膵臓がん皮下移植モデル等に対して、効率良く核酸医薬シーズを送達できることが明らかになり、また有意な抗腫瘍効果を得ることに成功した。