

核酸医薬品デリバリーを目的とした糖修飾微粒子キャリアの開発と治療への展開 Development and Application of Glycosylated Particulate Carriers for Delivery of Nucleic Acid Medicine

川上 茂

京都大学大学院薬学研究科

Shigeru KAWAKAMI

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

リポソームは代表的なDDSキャリアであるが、その体内動態特性は脂質分子集合体としての物理化学的性質に基本的に支配されることから、リポソームに対する細胞選択性の付与が大きな課題となっている。しかし、これまで試みられてきたリポソーム表面への電荷の導入や高分子による表面被覆等では、十分な効果は得られていない。そこで、糖鎖認識に基づく細胞選択的ターゲティング技術の開発に取組み、それぞれを認識するレセプターの細胞特異的分布が知られるガラクトース (Gal)、マンノース (Man)、フコース (Fuc) 等の糖構造とカチオン性官能基を、共に分子内にもつコレステロール誘導体を開発し、細胞選択的デリバリーの認識装置としての機能や効率、有効性を明らかにすると共に、リポソーム製剤の処方や調製法の最適化にも取り組んで基本条件を確立した。また、体内動態や遺伝子発現を規定する糖修飾リポソーム・pDNA複合体 (リポプレックス) の平均粒子径、表面電荷、安定性、投与経路、細胞内動態などの因子の解析・最適化する開発手法により、糖鎖認識機構に基く細胞選択的な *in vivo* 遺伝子導入に成功した。pDNAをMan修飾リポプレックスの形で腹腔内投与することにより、抗原提示細胞への効率的かつ持続的な遺伝子導入とアジュバント効果が得られることを明らかにした。さらに、本システムを用いて導入抗原タンパク特異的細胞障害性T細胞の誘導を見出した。

近年、デコイ型DNA、アンチセンスDNA、リボザイム、siRNA等のオリゴヌクレオチドが次世代の医薬品候補として次々と開発され、同時にその治療効果発現に不可欠な疾病の標的細胞内へのデリバリー技術が強く求められている。そこで、炎症反応を引き起こすサイトカイン等を産生させる重要な転写調節因子NF κ Bに特異的に結合するオリゴヌクレオチドであるNF κ Bデコイを用いて、マクロファージあるいはKupffer細胞指向性を有するManリポソーム、Fucリポソームを用いたターゲティングにより、LPS誘発性肝炎モデル動物、肝臓虚血・再灌流障害モデル動物において、有意な治療効果が得られることを確認した。一方、siRNAへの適用に関しても、肝臓実質細胞指向性を有するGalリポソームを用いることで肝細胞特異的な遺伝子ノックダウン効果が得られることを確認した。さらに、細胞特異的 *in vivo* デリバリーをさらに発展深化させるために、微粒子と高分子特性を併せ持つナノDDSキャリア素材として、リジン、オルニチン等で構成される dendrimerあるいは表面をグルタミン酸やPEGにより修飾した生体適合型 dendrimerを開発し、負電荷あるいは水和層を持たせることで、長期血中滞留化、癌標的指向化が得られることを見出した。今後は、本研究成果を基に、細胞特異的ターゲティングシステムとして開発を進めていく予定である。

本研究を遂行するにあたり、終始御懇篤なる御指導・御鞭撻を賜りました京都大学大学院薬学研究科 薬品動態制御学分野 橋田 充教授に衷心より深甚な謝意を表します。また、共同研究者の先生方、学生諸子に厚く御礼申し上げます。