

【特別推進研究】

理工系（化学）



研究課題名 脳内に核酸医薬を送達する高分子ミセルの創製と 脳神経系難病の標的治療への展開

東京大学・大学院工学系研究科・教授

かたおか かずのり
片岡 一則

研究分野： ナノバイオテクノロジー、高分子化学

キーワード： 薬物送達システム、ナノバイオ材料、高分子ミセル、脳ターゲティング

【研究の背景・目的】

患者数が20万人を超えて増加の一途を辿っている脳神経系疾患の中で、アルツハイマー病等の分子メカニズムが解明されている疾患に対しては、核酸医薬による分子治療が特に有効であると考えられている。しかし、この治療法の実現のためには、ニューロン等の標的細胞内へ核酸分子を導入し、機能発現させることのできる核酸キャリアが必要不可欠である。一方、標的となる細胞が存在する脳は、高度に発達した生体バリアに守られているため、薬剤の送達が極めて困難な部位であることが知られている。

この様な背景を鑑み、本研究課題の目的は、強固な生体バリアを克服して脳神経系に核酸医薬を送達するナノサイズの核酸キャリアを構築すること、およびアルツハイマー病などの脳神経系疾患の分子治療に対する核酸キャリアの有効性を実証することである。具体的には、両親媒性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（図1）をプラットフォームとし、「生体適合性」「標的指向性」「環境応答性」を完備した人工ウイルスとも言うべき多機能性核酸キャリアの開発に向け、研究を推進する。

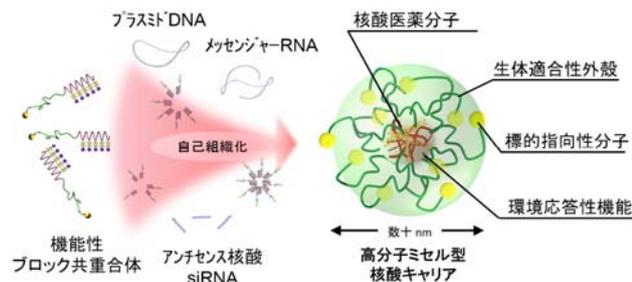


図1 機能性ブロック共重合体と核酸分子の自己組織化により形成される高分子ミセル型核酸キャリア

【研究の方法】

本研究課題は、研究代表者の統括のもと、分子設計グループ（東大）・機能評価グループ（東大/東工大）・展開研究グループ（東大/東医歯大）を組織し、緊密に連携・情報共有しながら研究を推進する。分子設計グループは、血中滞留性と組織浸透性に優れた高分子ミセルの創製（生体適合性）、脳神経系細胞ターゲティング機能の創り込み（標的指向性）、細胞内バリアを克服して高い薬理活性を発揮する機能の創り込み（環境応答性）に注力して研究を進める。

機能評価グループは、分子設計グループより供給された高分子ミセルを用いて、培養細胞に対する核酸送達能の詳細な評価を行うと共に、実験動物（マウス）を用いた基礎検討（血中滞留性評価や脳神経系への集積性評価など）を行う。展開研究グループは、治療用核酸構造の最適化と脳神経系細胞に特異的に結合する新規ペプチドリガンドの探索、高分子ミセルを用いた脳神経系への核酸医薬導入と疾患モデル動物に対する治療効果の検討、さらには安全性試験を行う。以上の取り込みを通じて、脳神経系への核酸送達に必要なとされる分子機能および材料設計指針を明らかにし、脳神経系疾患の分子治療に向けた核酸送達技術を確立する。

【期待される成果と意義】

我が国では、65歳以上のアルツハイマー病に代表される神経変性疾患の有病率は3～9%と極めて高く、日本社会を経済的に圧迫している。本研究課題の目的の達成は、有効な治療法が未だ確立していないこれらの神経難病に対して、核酸医薬送達に基づく分子治療という新たな根本治療解決策を提供するものであり、極めて大きな意義を有している。さらに、脳神経系の生体バリアを克服する方法論の確立は、神経変性疾患に留まらず、脳腫瘍やアミノ酸代謝異常など、広範な脳神経系疾患の治療に大きく貢献するものと期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. S. Uchida, K. Kataoka, et al. In vivo messenger RNA introduction into the central nervous system using polyplex nanomicelle. *PLoS One* 8, e56220 (2013)
2. R. J. Christie, K. Kataoka, et al. Targeted polymeric micelles for siRNA treatment of experimental cancer by intravenous injection. *ACS Nano* 6, 5174-5189 (2012)

【研究期間と研究経費】

平成25年度～29年度
427,600千円

【ホームページ等】

<http://www.bmw.t.u-tokyo.ac.jp/>
kataoka@bmw.t.u-tokyo.ac.jp