分子レベルの小さな違いを大きな治療成果へとつなぐ DDS の開発を目指して

東京大学 大学院医学系研究科
疾患生命工学センター

宮田完二郎

Fine-tuning of molecular structures for development of smart DDS featuring amplified therapeutic efficacy
Kanjiro Miyata
Center for Disease Biology and Integrative Medicine, Graduate School of Medicine,
The University of Tokyo

東京都出身。1996年3月に東京都立武蔵高等学校を卒業し、1年の浪人の後に東京大学教養学部(理科2類)へ入学。

2001年3月に同大学工学部材料工学科を卒業し、大学院工学系研究科材料工学専攻(当時、材料学専攻)に進学。

2006年3月に博士後期課程を修了し、博士(工学)を取得。指導教員は片岡一則教授。

2005年4月より日本学術振興会特別研究員(DC2)を務め、2006年4月より東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻に特任助手として赴任。同特任助教を経て、2009年4月より現在の所属である東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センターに助教として異動し、2013年1月より准教授。

2010年に高分子学会「高分子研究奨励賞」を受賞、2012年に日本バイオマテリアル学会「バイオマテリアル科学奨励賞」を受賞。

現在の研究テーマは、核酸医薬(特にsiRNA)デリバリーのための機能性高分子・無機材料設計。

趣味は、ウォーキングと読書。

(みやた かんじろう)

はじめに

筆者が“DDS”という言葉初めて耳にしたのは、学部3年生の講義であったと記憶している。当時所属していた材料工学科は、金属材料を主体とする材料学科から半導体材料や有機材料を含む多様な材料を取り扱う材料工学科へとリニューアルしたところであった。そのため、DDSはもとより、バイオ・ソフトマテリアルの講義はほとんどなかった。その中で、筆者が進級に際してDDSの研究室を選んだのは、研究内容もさることながら、指導教員によるところが大きかったように思う。親しい知人より、研究者を目指すうえでのお手本になる先生、と勧められた。しかし、高分子材料を基盤とするDDS開発を研究テーマとする片岡一則先生の研究室への配属を希望し、現在に至るまでDDS研究に従事している。本稿では、筆者がこれまでに取り組んできた中でも特に印象深い、わずかな化学構造の違いにより核酸DDSの性能が大きく変わった研究を紹介する。

ジスルフィド架橋を有する 高分子ミセル型核酸 DDS

最初に取り組んだ研究テーマは「還元環境に応答する遺伝子内包高分子ミセルの構築と遺伝子デリバ

リーへの応用」であった。PEG-ポリリシンのブロック共重合体とプラスミドDNAを水溶液中で混合すると、静電相互作用を介してポリイオンコンプレックス(PIC)ミセルが形成される。このPICミセルは、水溶液中で優れた分散安定性を示す一方で、対となるポリアニオンが存在する生体内ではポリイオン同士の置き換わりを介して解離してしまう。遺伝子デリバリーの目的地である細胞(もしくは核)内でのミセル解離は望ましいが、そこに至る途中段階での解離は望ましくない。そこで、PICコアにジスルフィド(SS)架橋を導入し、細胞内還元環境に応答するPICミセルを構築した(図1)。すなわち、細胞外非還元環境ではSS架橋により安定であるが、細胞内還元環境では架橋が開裂し、遺伝子の選択的放出を可能とするスマートDDSである。

材料設計の際に考えたのは、ポリリシン側鎖にどのようにしてチオール基を導入するかであった。当初より提案されていた方法は、*N*-succinimidyl-3-(2-pyridyldithio)propionate(SPDP)によりチオール基を導入するものであった。一方、自分なりに新しい構造を提案できないかと考え、2-iminothiolane(IT)によるチオール基導入にも取り組んだ。後者は、チオール基と同時にカ

若手研究者のひろば

図1 チオール基導入ブロック共重合体と核酸の間で形成されるSS架橋PICミセル

図2 わずかに構造の異なる2種類のポリアスパラギン誘導体の間で大きく異なる細胞膜傷害活性

チオン/水素結合性官能基であるアミジン基が導入されるため、PICミセルのさらなる安定化が期待された。結果として、IT型によるミセル安定化は達成されたものの、遺伝子導入効率に関してはSPDP型の方が2桁近く高いというものであった¹⁾。この結果は、IT型ミセルの過剰安定化による遺伝子放出効率の低下によるものと考察された。考案したIT型が一種のネガコンになってしまったのは残念であったが、同時に分子構造のわずかな違いによりDDSの性能が劇的に変わることを経験することができた。

現在、このIT型に関しては、環状RGDペプチドリガンドと組み合わせることで(図1)、がんへのsiRNAデリバリーに向けて優れた機能を発揮することが示され²⁾、再

び日の目を見ることになった。

エンドソーム脱出機能を有する高分子材料設計

核酸医薬は、エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれた後、エンドソーム(もしくはリソソーム)を通じて代謝される。よって、核酸DDSにはエンドソーム脱出機能が求められる。エンドソーム脱出に向けた高分子材料としてはポリエチレニミンが有名であるが、細胞毒性を惹起するなどの問題がある。そこで、より低毒性かつ高効率なエンドソーム脱出を可能とする高分子材料設計を試みた。具体的には、ポリアスパラギン側鎖に種々のアミノ基構造を導入し、比較検討を行った。結果として、側鎖にジエチレントリアミン(DET)を有する誘導体が優れ

た遺伝子導入能を示すことが明らかになった³⁾。興味深いことに、DETと比べてアミノ基の間のメチレンが1つ多いジプロピレントリアミン(DPT)誘導体は非常に強い細胞毒性を惹起することも明らかになった。これは図2にまとめられるように、各構造の酸性pH応答性が異なることで説明される。DETはエンドソームpHに反応してプロトン化を促進し、酸性環境選択的な膜傷害活性を惹起した。一方、DPTはエンドソームpH応答性に乏しく、中性環境でも非常に強い膜傷害活性を有していた。

現在、このDET誘導体を基盤材料として、安定化に向けてシリカをブレンドした多層型ハイブリッドミセル⁴⁾やsiRNAとのコンジュゲート体⁵⁾を設計し、全身投与型siRNAデリバリーシステムへと展開している。

おわりに

近年、非常に多くの核酸DDSが報告されているものの、そのほとんどが実用化への壁を越えられない状況にある。核酸DDSには生体障壁が多く、厳しい課題であることは否めないが、逆に言えば、非常にやりがいのある研究テーマでもある。本邦発の核酸DDSの実用化に向け、今後も研究を進めていきたい。

文献

- 1) K. Miyata, et al., J. Am. Chem. Soc. 126, 2355-2361 (2004)
- 2) R. J. Christie, et al., ACS Nano 6, 5174-5189 (2012)
- 3) K. Miyata, et al., J. Am. Chem. Soc. 130, 16287-16294 (2008)
- 4) T. Suma, et al., ACS Nano 6, 6693-6705 (2012)
- 5) H. Takemoto, et al. Angew. Chem. Int. Ed. 52, 6218-6221 (2013)