

東京大学大学院工学系研究科／最先端研究開発支援プログラム  
「ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション」

光に反応して目的の遺伝子をごんへ届ける  
～三層構造高分子ミセルをベースに光応答性ナノマシンの開発に成功～

1. 会見日時： 平成 26 年 4 月 2 日（水） 15 時～16 時
2. 会見場所： 東京大学浅野キャンパス 武田先端知ビル 2 階 204 （地図参照）  
東京都文京区弥生 2-11-16  
([http://www.u-tokyo.ac.jp/campusmap/cam01\\_04\\_16\\_j.html](http://www.u-tokyo.ac.jp/campusmap/cam01_04_16_j.html))
3. 発表者： 片岡 一則（東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻／大学院医学系研究科疾患生命工学センター臨床医工学部門 教授）

4. 発表のポイント

- A) 全身投与が可能で、光が照射された標的の細胞に選択的に目的の遺伝子を導入できるナノマシンを開発しました。
- B) 皮下に腫瘍のあるマウスにおいて、開発したナノマシンの全身投与により光選択的遺伝子導入に世界で初めて成功しました。
- C) がんや動脈硬化などのさまざまな難治性疾患の遺伝子治療への応用が期待されます。

5. 発表概要

がん細胞などの標的細胞に特定の遺伝子を導入する手法は、現在の最先端医療開発・研究において非常に重要な技術です。遺伝子導入には細胞に遺伝子を送達する仕組み（デリバリーシステム）が必要であり、これまでウイルスベクターや脂質または高分子から成る遺伝子導入試薬が広く利用され、その有用性が培養細胞や遺伝子の局所的な投与で明らかにされています。しかし、がん治療や再生医療をはじめとする遺伝子治療では、生体内の狙った部位に遺伝子を導入する技術が不可欠である一方、上記のウイルスベクターや遺伝子導入試薬では実現が困難であり、その安全性にも懸念がありました。

今回、東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻の片岡一則教授らの研究グループは、従来のデリバリーシステムを超越し、遺伝子導入の効率と選択性に優れた新規デリバリーシステムとして、三層構造の高分子ミセル\*1をベースとした光応答性ナノマシン\*2を構築しました。このナノマシンを皮下に腫瘍のあるマウスの全身に投与し、固形がんにごんを照射することで、固形がんへの光選択的遺伝子導入に世界で初めて成功しました。

本研究で開発したナノマシンは、ウイルスベクター等の従来の遺伝子導入技術と比較して安全性と選択性に優れ、全身投与が可能であることから、がんや動脈硬化などのさまざまな難治性疾患の遺伝子治療への応用が期待されます。

## 6. 発表内容

### 【研究の背景】

がん細胞などの標的細胞に特定の遺伝子を導入する手法は、現在の最先端医療開発・研究において非常に重要な技術です。がんなどの難治性疾患では特定の治療用遺伝子を導入する遺伝子治療が試みられており、2012年の山中伸弥教授がノーベル賞を受賞して話題となったiPS細胞も体細胞に数種類の遺伝子を導入することで作製されます。このような遺伝子導入には細胞に遺伝子を送達する仕組み（デリバリーシステム）が必要です。これまで、ウイルスベクターや脂質または高分子から成る遺伝子導入試薬が広く利用され、その有用性が培養細胞や遺伝子の局所的な投与で明らかにされています。一方、がん治療や再生医療をはじめとする遺伝子治療では、生体内の狙った部位に遺伝子を導入する技術の確立が強く望まれています。しかし、上記のウイルスベクターや遺伝子導入試薬では実現が困難であり、また安全性にも懸念がありました。

### 【具体的な研究内容・成果】

がんへの光選択的な遺伝子導入を実現するためには、デリバリーシステムは下記のように生体内での数多くの機能を同時に達成しなくてはなりません。

- i) 血液成分との相互作用の抑制
- ii) 標的細胞（がん細胞）への到達
- iii) 光選択的な遺伝子導入効率の促進  
(エンドソーム・リソソーム\*3から細胞質への光選択的移行)
- iv) DNAの核への送達

そこで、東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻の片岡一則教授らの研究グループは、i)～iv)の機能を三層構造の高分子ミセルに集積化することで、全身に投与可能であり、光が照射された細胞に選択的に目的の遺伝子を導入できるナノマシン（全身投与型光応答性ナノマシン）を構築しました。

全身投与型光応答性ナノマシンはトリブロック共重合体\*4、DNA（標的細胞に導入する遺伝子）、光増感剤\*5が水中で自動会合することによって形成され、親水性の外殻層、光増感剤が搭載された中間層、DNAを内包した内核層という三層の機能性ナノコンパートメントから構成されます。静脈に注射されたナノマシンは、最初に血液と接し、この時点でナノマシンに血液成分が吸着すると、血栓形成などの副作用に繋がります。全身投与型光応答性ナノマシンは親水性外殻層によって、このような血液成分の吸着を抑制することが可能です。また、がんの血管では、正常な血管と比べて透過性が亢進していることから、ナノマシンはこの透過性を利用して血流からがん組織に集積することができます。さらに、ナノマシンはがん細胞に取り込まれ、エンドソーム・リソソーム内に局在します。効率的な遺伝子の導入には最終的にDNAを核まで送達する必要があるため、まずエンドソーム・リソソームから細胞質に移行する必要があります。本研究で開発したナノマシンは、エンドソーム・リソソーム内の酸性環境に応答して光増感剤を放出します。ここに光を照射することで、エンドソーム・リソソーム膜を不安定化させ、ナノマシンの細胞質への移行を促進できます。その結果、光を照射した標的細胞においてのみDNAを核まで効率的に送達することが可能となり、その遺伝子導入効率を、光を当てなかった場合と比較して100倍以上上昇させることに成功しました。開発したナノマシンを皮下に腫瘍のあるモデルマウスの全身に投与し、固形がんを光を照射することで、光が照射された固形がんを選択的に目的の遺伝子が導入できることを世界で初めて示しました。

### 【研究成果の新規性・重要性】

片岡教授らの研究グループが今までに開発してきた抗がん剤を送達する高分子ミセルは現在、臨床試験の最終段階の第3相試験にまで進み、数年以内の実用化が期待されています。本研究において研究グループは、高分子材料を精密に設計することによって、がんを集積する高分子ミセルの機能に、治療タンパク質を産生する遺伝子を光選択的に標的細胞の核まで届ける機能を搭載しました。この遺伝子デリバリーシステムは、ウイルスベクター等の従来の遺伝子導入技術と比較して安全性と選択性に優れ、全身投与が可能であることから、がんや動脈硬化などのさまざまな難治性疾患の遺伝子治療への応用が期待されます。

従来のデリバリーシステムは「薬剤を疾患部位まで運ぶ」機能に特化されたものでした。一方、本研究で開発したナノマシンは、光応答機能や遺伝子送達機能を高分子ミセルに集積化させたもので、従来の概念を超越した医療技術を提唱するものです。すなわち、ナノマシンは、体内で検出、診断、治療を自律的に行い、さまざまな疾患を細胞レベルで超低侵襲的に治療することを可能にするもので、1966年の米映画「ミクロの決死圏」のSFの世界を現実のものとするための革新的技術として今後の発展が期待されます。

なお、本研究は内閣府 最先端研究開発支援プログラム (FIRSTプログラム) 「ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション」および独立行政法人 科学技術振興機構 センター・オブ・イノベーション (COI) プログラム「スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点 (COINS)」及びさきがけの支援を受けて行われました。

7. **発表雑誌** : Nature Communications オンライン発行 4月2日  
(解禁日時 : 2014年4月2日午後6:00 (日本時間))

**論文タイトル** : Three-layered polyplex micelle as a multifunctional nanocarrier platform for light-induced systemic gene transfer

**著者** : Takahiro Nomoto, Shigeto Fukushima, Michiaki Kumagai, Kaori Machitani, Arnida, Yu Matsumoto, Makoto Oba, Kanjiro Miyata, Kensuke Osada, Nobuhiro Nishiyama, and Kazunori Kataoka

8. **注意事項** :  
この論文の解禁は2014年4月2日午後6:00 (日本時間) です。

## 9. 用語解説：

### \* 1 高分子ミセル

親水性ポリマー（ポリエチレングリコールなど）と機能性ポリマー（ポリアミノ酸誘導体など）の2つのブロックから成るブロック共重合体の自動会合により形成されるナノ粒子。薬剤を内包した内核が親水性ポリマーの外殻で覆われた2層構造を有している。高分子ミセル型薬物送達システムは、東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻／東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター臨床医工学部門の片岡一則教授の研究グループによって世界に先駆けて開発され、現在までに、4種類の製剤が国内外で臨床治験に進んでいる。なかでも第3相治験中のパクリタキセル内包ミセルは数年以内の実用化が期待されている。

### \* 2 ナノマシン

1～100 ナノメートルのサイズで作られた多機能性デバイスで、体の中で検出・診断・治療を自律的に行う。（1ナノメートルは1メートルの1/1,000,000,000。地球の大きさを1メートルとした場合、1ナノメートルは1円玉の大きさに相当する。）

### \* 3 エンドソーム・リソソーム

エンドソームは細胞の胃袋のような存在で、細胞外の物質をエンドサイトーシスという過程で取り込む際、その物質はまずエンドソーム内に運ばれる。最終的に、エンドソームはリソソームと融合しエンドソーム・リソソーム内の物質を分解する。そのため、遺伝子導入を行う際には、エンドサイトーシスを通じて取り込まれたDNAが分解される前にエンドソーム・リソソームから脱出しなければならない。

### \* 4 トリブロック共重合体

異なる性質を持つ3つの高分子セグメントを直鎖状につなげた高分子。

### \* 5 光増感剤

特定の波長の光を当てると活性化されて、活性酸素を産生する機能性分子。本研究ではこの活性酸素によりエンドソーム・リソソーム膜を脆弱化する。