



遺伝子治療の効率を安全かつ大幅に高める 肝内毛細血管コーティング剤の開発 ～肝類洞における遺伝子治療薬クリアランスの制御～

- ・ 遺伝子治療薬の機能、安全性を向上させる新たな技術を開発。
- ・ 肝類洞壁の一過的かつ選択的で安全なコーティングを実現。その結果、遺伝子治療薬のクリアランスを制御することに成功。
- ・ 心筋、骨格筋、がん細胞への遺伝子導入効率が上がることを実証。
- ・ Science Advances (Impact Factor=12.804)に論文掲載

報道関係者 各位

平素は大変お世話になっております。

公益財団法人川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター（センター長：片岡一則、所在地：川崎市川崎区、略称：iCONM）は、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構（理事長：平野俊夫、所在地：千葉県千葉市、略称：QST）の長田健介博士および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の内田智士博士との共同研究により、世界で初めて、肝類洞壁（注1）の表面を選択的かつ一過性に覆う物質を開発し、遺伝子治療薬のクリアランス（注2）を制御することに成功しました。本研究内容は、アメリカ科学振興協会（AAAS）が発行する Science Advances 誌（注3）に米国東海岸時 6 月 26 日午後 2 時（日本時間：27 日午前 3 時）に掲載されました。（注4）。

近年、欧米及び日本において、遺伝子治療が次々と認可され、がん、慢性疾患、遺伝病への応用が期待されています。一方で、生体に投与した遺伝子治療薬は、速やかに肝臓にて代謝され消失してしまうため、十分量が標的臓器へ到達しないことが課題となっております。この肝臓からの消失は、肝内毛細血管である肝類洞の血管壁への遺伝子治療薬の吸着が原因となるため、肝類洞壁を生体適合性高分子であるポリエチレングリコール(PEG)でコーティングすることを着想しました。ここで、長時間コーティングすると肝臓の生理的機能が損なわれる懸念があり、コーティングは一過的である必要があります。また、全身の血管がコーティングされると副作用の原因となるだけでなく、標的臓器への遺伝子治療薬の送達が障害されてしまうため、コーティングは肝類洞に選択性を持つ必要があります。我々は、今回、肝類洞壁に吸着する正に帯電したオリゴリシン（注5）に、2本のPEG鎖を結合したコーティング剤を開発することで、一過的かつ選択的な肝類洞壁のコー

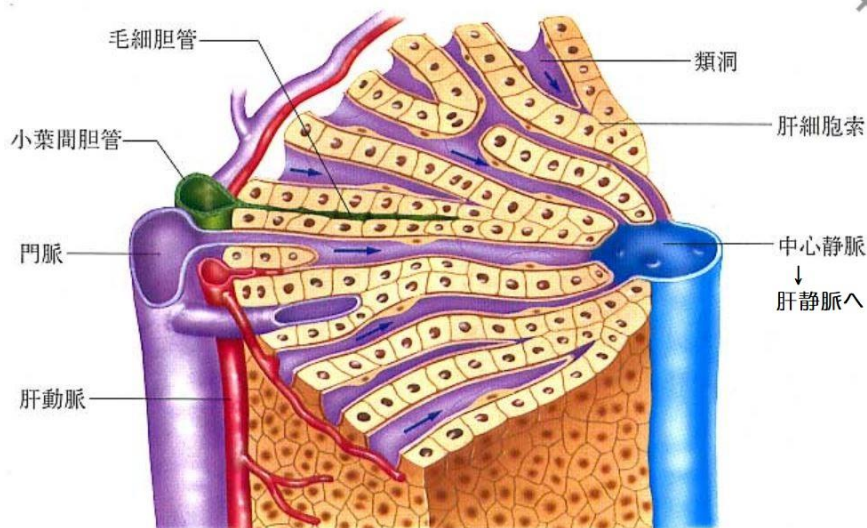
ティングに世界で初めて成功しました。興味深いことに、この2本 PEG 鎖からなるコーティング剤は、類洞内皮に結合した後、6時間以内に胆汁へと排泄された一方で、1本の PEG 鎖をオリゴシンに結合したコーティング剤は、類洞壁に長時間留まってしまいました。このように、一過的なコーティングを実現するためには、精密分子設計が必要でした。

続いて、このコーティング剤を、遺伝子治療薬の送達に用いました。アデノ随伴ウイルス(AAV)は、ウイルス性遺伝子治療薬として汎用されておりますが、その8型(AAV8)は、心筋、骨格筋を標的としています。予め肝類洞壁をコーティングしたのちに AAV8 を投与すると、AAV8 の肝臓への移行が抑制され、結果的に、心筋、骨格筋への遺伝子導入効率が、2~4倍向上しました。今後、筋ジストロフィー治療等への応用が期待されます。また、ウイルスを用いない遺伝子治療も安全性や経済的コストの観点から期待されており、我々は10年以上にわたりプラスミド DNA 搭載スマートナノマシン®(注6)を用いた悪性腫瘍の遺伝子治療に取り組んでまいりました(注7)。そこで、このシステムにコーティング剤を用いたところ、ナノマシンの肝類洞壁への吸着が抑制され、結果的に大腸がんへの DNA 導入効率が10倍程度向上しました。以上のように、今回開発したコーティング剤を用いることで、安全性を担保しながら、遺伝子治療薬の活性を飛躍的に高めることに成功しました。

以上の知見を、考察としてまとめると以下の様になります。

- 2本の PEG 鎖からなるコーティング剤は、肝類洞壁を数時間コーティングし、その後、胆汁排泄された。
- 1本の PEG 鎖からなるものは、胆汁排泄されず、9時間以上にわたって肝類洞壁をコーティングしたため、安全面での懸念がある。
- 2本鎖 PEG コーティング剤は、肝類洞壁に選択性を持ち、結合組織の血管はコーティングしなかった。
- コーティング剤は、アデノ随伴ウイルスベクターを用いた心筋、骨格筋への遺伝子導入効率を2~4倍、DNA 搭載スマートナノマシンを用いた大腸がんへの遺伝子導入効率を10倍向上させた。
- 結果的に、遺伝子治療薬の効果が高まるだけでなく、投与量を減らすことが可能となり、医療費の削減および有害事象の低減に結びつくことが期待できる。

(注1) 肝類洞壁 (Liver Sinusoidal Wall) : 肝臓は肝小葉とよばれる直径 1mmほどの構成単位が集合した臓器である。肝小葉の外側には2種類の動脈 (門脈と肝動脈) の終末部が開口し、両者の血液は合流して「類洞」と呼ばれる網目状の毛細血管を通り、肝小葉中心にある中心静脈に流れる。類洞を取り囲むように肝細胞が配列し血液との間で様々な物質交換が行われる。肝排泄性の有害物質 (薬物も含む) や老廃物は肝細胞から胆管に廃棄され胆汁として消化管内に排出される。類洞と肝細胞の間には類洞内皮細胞があり、類洞壁を形成する。類洞壁は、遺伝子治療薬等のナノ医薬品のクリアランスに中心的な役割を果たしており、その機構を抑制し、ナノ医薬品の効果を高めるための技術が求められている。



(注2) クリアランス：特定の化合物が臓器や組織から消失すること。

(注3) *Science Advances* 誌：世界で最も歴史があり、262の科学関連学術団体を通じ、最新かつ価値の高い科学情報の普及に努める非営利学術団体「アメリカ科学振興協会 (AAAS)」の発行誌。学術誌の影響を示すインパクトファクター (2018-2019) は 12.804 を誇り、世界で最も権威のある科学誌のひとつ。

(注4) A. Dirisala, S. Uchida, K. Toh, J. Li, S. Osawa, T. A. Tockary, X. Liu, S. Abbasi, K. Hayashi, Y. Mochida, S. Fukushima, H. Kinoh, K. Osada, Kazunori Kataoka, "Transient stealth coating of liver sinusoidal wall by anchoring two-armed PEG for retargeting nanomedicines" *Science Advances*

(注5) オリゴリシン：必須アミノ酸のひとつリシンが連なったオリゴペプチド。塩基性アミノ酸のポリマーであるため、正電荷に帯電する。

(注6) スマートナノマシン[®]：様々な機能性分子を持つ両親媒性ポリマーを水中で会合させることにより形成される数十 nm の大きさを持つ球状または棒状の分子集合体(ナノミセル)。1nm は、10億分の1メートル。人の身長を地球の直径に例えると、細胞一つの大きさは東京ドーム、スマートナノマシン[®]の大きさはサッカーボールのサイズとなる。

H. Cabral, K. Miyata, K. Osada, K. Kataoka, "Block copolymer micelles in nanomedicine applications" *Chem. Rev.* **118** (14) 6844-6892 (2018) (DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00199)

(注7)

二重鎖 DNA を用いたがん治療：Oba, M.; Vachutinsky, Y.; Miyata, K.; Kano, M. R.; Ikeda, S.; Nishiyama, N.; Itaka, K.; Miyazono, K.; Koyama, H.; Kataoka, K., Antiangiogenic gene therapy of solid tumor by systemic injection of polyplex micelles loading plasmid DNA encoding soluble fit-1. *Mol. Pharm.* **2010**, 7 (2), 501-9.

一重鎖 DNA を用いたがん治療：Tockary, T. A.; Foo, W.; Dirisala, A.; Chen, Q.; Uchida, S.; Osawa, S.; Mochida, Y.; Liu, X.; Kinoh, H.; Cabral, H.; Osada, K.; Kataoka, K., Single-Stranded DNA-Packaged Polyplex Micelle as Adeno-Associated-Virus-Inspired Compact Vector to Systemically Target Stroma-Rich Pancreatic Cancer. *ACS Nano* **2019**, 13 (11), 12732-12742.

mRNA を用いたがん治療：Uchida, S.; Kinoh, H.; Ishii, T.; Matsui, A.; Tockary, T. A.; Takeda, K. M.; Uchida, H.; Osada, K.; Itaka, K.; Kataoka, K., Systemic delivery of messenger

RNA for the treatment of pancreatic cancer using polyplex nanomicelles with a cholesterol moiety.
Biomaterials **2016**, *82*, 221-228.

公益財団法人川崎市産業振興財団について

産業の空洞化と需要構造の変化に対処する目的で、川崎市の 100%出捐により昭和 63 年に設立されました。市場開拓、研究開発型企業への脱皮、それを支える技術力の養成、人材の育成、市場ニーズの把握等をより高次を実現するため、川崎市産業振興会館の機能を活用し、地域産業情報の交流促進、研究開発機構の創設による技術の高度化と企業交流、研修会等による創造性豊かな人材の育成、展示事業による販路拡大等の事業を推進し、地域経済の活性化に寄与しています。

<https://www.kawasaki-net.ne.jp/>

ナノ医療イノベーションセンターについて

ナノ医療イノベーションセンター (iCONM) は、キングスカイフロントにおけるライフサイエンス分野の拠点形成の核となる先導的な施設として、川崎市の依頼により、公益財団法人川崎市産業振興財団が、事業者兼提案者として国の施策を活用し、平成 27 年 4 月より運営を開始しました。有機合成・微細加工から前臨床試験までの研究開発を一気通貫で行うことが可能な最先端の設備と実験機器を備え、産学官・医工連携によるオープンイノベーションを推進することを目的に設計された、世界でも類を見ない非常にユニークな研究施設です。

<https://iconm.kawasaki-net.ne.jp/>

COINS (Center of Open Innovation Network for Smart Health) について

将来の社会ニーズを先取りし、国内外の大学や企業が最先端の技術、人材、アイデアを持ち寄ることで「未来を変える製品・サービス」を開発する全く新しい発想の研究拠点。医療にかかる手間やコスト、距離を意識することなく、病気や治療から解放され、日常生活の中で自律的に健康を手にすることができる「スマートライフケア社会」の実現のため、2045 年までに体内病院®の確立を目指している。

<https://coins.kawasaki-net.ne.jp/>

JST COI (Center of Innovation) プログラムについて

ハイリスクではあるが実用化の期待が大きい異分野融合・連携型の基盤的テーマに対して集中的な研究開発支援を行うプログラム。産と学が連携して明確なビジョンの実現に向かう拠点に対して、最長で 9 年間の国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) からの支援と企業からのリソースが提供される。COINS は、COI プログラムの川崎拠点。

<https://www.jst.go.jp/coi/outline/outline.html>

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構について

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 (QST) は、量子科学技術を一体的、総合的に推進するため、放射線医学総合研究所と日本原子力研究開発機構の量子ビーム部門と核融合部門が再編統合され、平成 28 年 4 月 1 日に新たに発足した国立研究開発法人です。重粒子線などによるがんの治療や、放射線の人体への影響や医学利用、放射線防護や被ばく医療などの研究、量子ビームによ

る物質・材料科学、生命科学等の先端研究開発、高強度レーザーなどを利用した光量子科学研究、国際協定に基づく ITER 計画及び幅広いアプローチ (BA) 活動を中心とした人類究極のエネルギー源である核融合の研究などを実施しています。

<https://www.qst.go.jp/>

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ついて

バイオエンジニアリング専攻は、少子高齢化が進み、持続的発展を希求する社会において、人類の健康と福祉の増進に貢献することを目指します。本専攻では、この目的を達成するために、既存の工学及び生命科学ディシプリンの境界領域にあって両者を有機的につなぐ融合学問分野であるバイオエンジニアリングの教育・研究を推進します。バイオエンジニアリングの特徴は、物質・システムと生体との相互作用を理解・解明して学理を打ち立てるとともに、その理論に基づいて相互作用を制御する基盤技術を構築することにあります。生体との相互作用を自在に制御することで、物質やシステムは人間にとって飛躍的に有益で優しいものに変身し、革新的な医用技術が生まれることが期待されます。このようなバイオエンジニアリングの教育・研究を通じて、バイオメディカル産業を先導し支える人材を輩出するとともに、予防・診断・治療が一体化した未来型医療システムの創成に貢献することを目指します。

<http://www.bioeng.t.u-tokyo.ac.jp/>

2020 年 6 月 26 日

<本件に関するお問い合わせ>

公益財団法人川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター

COINS 研究推進機構支援事務局 担当：島崎（しまざき）、佐竹（さたけ）