



東京大学  
THE UNIVERSITY OF TOKYO



## 生体内で宇宙船の様に核酸医薬とランデブーし、 ドッキングしながら脳腫瘍に到達して標的治療を行うナノマシンを開発

### 1. 発表者：

片岡 一則 (ナノ医療イノベーションセンター センター長/東京大学未来ビジョン研究センター 特任教授)

宮田 完二郎 (東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻 准教授)

### 2. 発表のポイント

- ◆失活しやすい核酸医薬を血流中で捕捉 (ランデブー) し、選択的にドッキングすることによって安定に保護するナノマシンの開発に成功しました。
- ◆これにより、膵臓がんや脳腫瘍などの難治がん核酸医薬を送り込み、標的治療を行う事に成功しました。
- ◆本ナノマシンは、これまでに困難とされてきた「血流中での核酸医薬の保護」と「難治がん組織に存在する生体バリアを突破する超小型サイズ (30 nm 以下)」を同時に実現しました。

### 3. 発表概要：

片岡一則 川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター長/東京大学未来ビジョン研究センター特任教授、宮田完二郎 東京大学大学院工学系研究科准教授、近藤豊 名古屋大学大学院医学系研究科教授らの研究グループは、失活しやすい核酸医薬を血流中で安定に保護し、膵臓がんや脳腫瘍などの難治がんへ送り届けるための技術「核酸医薬搭載ナノマシン」の開発に成功しました。

Small interfering RNA (siRNA) に代表される核酸医薬は、その塩基配列に応じて特定の遺伝子発現を調節できることから、がんやアルツハイマー病などの遺伝子変異に由来する難病に対する新規治療薬として期待されています。しかしながら、核酸医薬は体の中、例えば血流中ではすぐに代謝されてしまいます。その結果、核酸医薬の疾患組織への到達効率は低く、十分な治療効果が得られないという問題がありました。

この問題を解決するための技術として、核酸医薬搭載ナノマシンが今回開発されました。このナノマシンは、血流中で核酸医薬とランデブーしてドッキングすることのできるポリマーからできています。核酸医薬はナノマシンとドッキングすることで、分解酵素の攻撃から保護されます。また、このナノマシンはサイズが抗体分子とほぼ同じサイズ (約 20 nm) と非常に小さいため、生体内に存在する種々のバリアを突破することができます。具体例としては、膵臓がん組織に存在する線維性の間質組織 (メッシュ構造) や脳腫瘍に存在する血液-脳腫瘍関門と呼ばれる生体バリアを潜り抜け、がん細胞へと核酸医薬を送り届けることに成功しています。このような核酸医薬搭載ナノマシンの設計には、構成成分であるポリマーの形と長さが重要になります。本研究で創られたポリマーは、血液中で核酸医薬に結合する一方で、それ以外の生体成分への吸着を抑えるような設計が組み込まれているのです。

現在、この核酸医薬搭載ナノマシンを医薬品として実用化するための取り組みが進められています。膵臓がんや脳腫瘍への新たな治療法の登場に大きな期待が寄せられます。

#### 4. 発表内容：

Small interfering RNA (siRNA) に代表される核酸医薬は、その塩基配列に応じて特定の遺伝子発現を調節できることから、がんやアルツハイマー病などの遺伝子変異に由来する難病に対する新規治療薬として期待されています。しかしながら、核酸医薬は体の中、例えば血流中ではすぐに代謝されてしまい、核酸医薬の疾患組織への到達効率は低く、十分な治療効果が得られないという問題があります。この問題を解決する技術として、核酸医薬のドラッグデリバリーシステム（以下、核酸デリバリーシステム）が広く研究されています。代表的な核酸デリバリーシステムとして、負に帯電している核酸医薬とカチオン性脂質分子の多分子会合により形成される脂質ナノ粒子が挙げられ、2018年においては、siRNAを内包した脂質ナノ粒子が肝臓を標的とする世界初のsiRNA医薬（トランスサイレチン型家族性アミロイドーシス治療薬）として承認されています。その一方で、肝臓以外の標的臓器/組織、例えば膵臓がんや脳腫瘍への核酸デリバリーに関しては、いまだに課題が残されています。この理由の1つとして、サイズが約100 nmと大きい脂質ナノ粒子は、上記腫瘍組織内を効率良く浸透できないことが挙げられます。肝臓では血管から組織側への隙間が非常に大きいため、脂質ナノ粒子は血流を通じて肝細胞へと容易にアクセスすることができます（図1）。一方、膵臓がんの場合、血管とがん細胞の間に線維性の間質組織（メッシュ構造）が張り巡らされおり、脂質ナノ粒子の腫瘍組織透過性は大きく低下します（図1）。同様に、脳腫瘍組織の場合、血管壁の隙間がもともと小さいためにナノ粒子の脳実質部もしくは脳腫瘍組織への移行は著しく制限されます。以上より、一種の「生体バリア」で囲われた膵臓がんや脳腫瘍への核酸デリバリーは非常に困難であると考えられてきました。

本技術である「核酸医薬搭載ナノマシン」は、生体バリアを突破して核酸医薬を膵臓がんや脳腫瘍へデリバリーすることを目指して開発されました。このナノマシンは、形と長さが精密に調節されたポリマー1~2分子と核酸医薬1分子から形成されるため、脂質ナノ粒子と比べてサイズが非常に小さい（抗体医薬と同等の約20 nm）という特徴があります（図2）。このダウンサイジングにより、本ナノマシンは膵臓がんの間質組織や脳腫瘍の血管壁を潜り抜けることが可能になります（図2）。

本ナノマシンのもう1つの特徴は、血流中で核酸医薬を安定に保護する機能です。今回創られたポリマーは、Y字型でデザインされています。Y字のうち、2本の枝は、生体適合性に優れたポリマー（ポリエチレングリコール）でできています。残りの1本の枝は、核酸医薬とドッキングするポリマー（ポリリシン）でできています。それぞれの枝の長さを調節することにより、本Y字型ポリマーは、血液中でのランデブーによって選択的に核酸医薬にドッキングする一方で、それ以外の生体成分との相互作用は低く抑えられています。その結果、Y字型ポリマーは、血流中で入れ替わりながら核酸医薬とランデブーし、動的かつ安定なナノマシンを形成することができます（図3）。私達はこの作用を核酸医薬と高分子材料の「生体内ランデブー」と名付けました。

実際に、本ナノマシンを用いてがん細胞に細胞死を誘導するsiRNAおよびアンチセンス核酸をデリバリーしたところ、膵臓がん組織や脳腫瘍に効果的に集積する様子が確認されました（図4A）。さらに、自然発生膵臓がんモデルマウスや脳腫瘍同所移植モデルマウスに対する著明な延命効果が認められました。とりわけ、脳腫瘍モデルマウスに対しては、全例を生存させることに成功しました（図4B）。現在、私達が設立したベンチャー企業によって、この核酸医薬搭載ナノマシンを医薬品として実用化するための取り組みが進められています。膵臓がんや脳腫瘍などの難治がんへの新たな核酸医薬治療につながるものと大きく期待されます。

なお、本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）の研究成果展開事業「センター・オブ・イノベーション（COI）プログラム」、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム（P-DIRECT）」「次世代がん医療創生研究事業（P-CREATE）」「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業（ibiomed）」、および日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業の支援によって行われました。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：「*Nature Communications*」

論文タイトル：In vivo rendezvous of small nucleic acid drugs with charge-matched block cationomers to target cancers

著者：Sumiyo Watanabe, Kotaro Hayashi, Kazuko Toh, Hyun Jin Kim, Kanjiro Miyata\*, and Kazunori Kataoka\*, et al

DOI 番号：10.1038/s41467-019-09856-w

## 6. 問い合わせ先：

### 【研究内容に関する事項】

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（iCONM）センター長  
／東京大学未来ビジョン研究センター 特任教授  
片岡 一則（かたおか かずのり）

東京大学大学院工学研究科 マテリアル工学専攻  
准教授 宮田 完二郎（みやた かんじろう）

### 【COI プログラムに関して】

国立研究開発法人科学技術振興機構（JST） イノベーション拠点推進部 COI グループ  
酒井 重樹（さかい しげき）

### 【その他に関する事項】

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（iCONM）  
COINS 研究推進機構支援事務局

東京大学大学院工学系研究科 広報室

10. 添付資料：

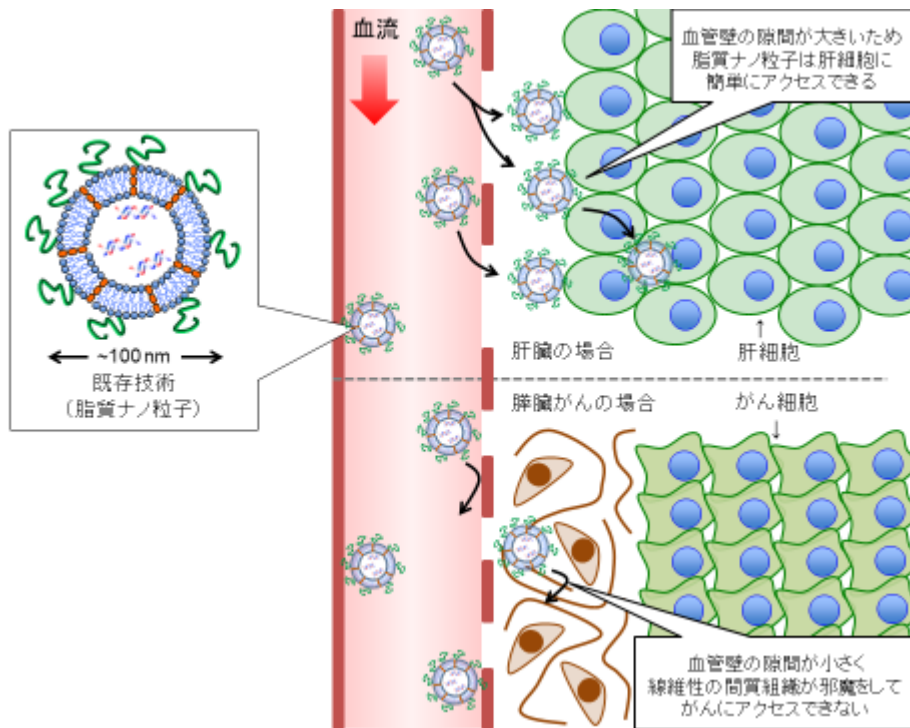


図1. 既存技術の課題

粒径 100 nm の脂質ナノ粒子は、血管壁の隙間の大きい肝臓には容易にアクセスできる。一方、膵臓がんの場合、血管壁の隙間が小さく、また血管の外に線維性の間質組織が「生体バリア」として広がっているため、がん細胞にアクセスできない。

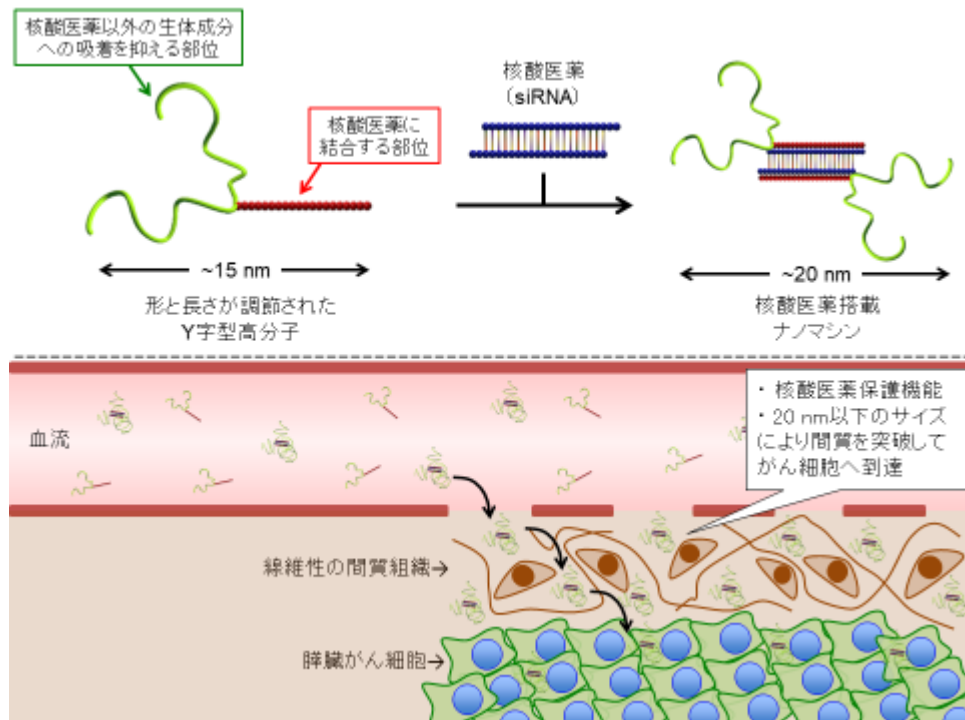


図2. 課題を解決する本技術「核酸医薬搭載ナノマシン」

長さが調節された Y 字型ポリマーは、核酸医薬 (siRNA) 1 分子に対して、1~2 分子で結合する。これにより、既存技術と比べて大幅なダウンサイジングが可能になる。さらに、この Y 字型ポリマーは、核酸医薬に対する選択的結合能が高いため、血流中では互いに入れ替わりながら核酸医薬に結合し、動的かつ安定に核酸医薬を保護することができる。その結果、本核酸医薬搭載ナノマシンは、腫瘍組織の間質組織を潜り抜け、膵臓がん細胞へ辿り着くことができる。



図3. Y字型ポリマーと核酸医薬の生体内ランデヴーのスナップショット

Y字型高分子は、血流中で互いに入れ替わりながら siRNA を保護している。元の動画は、*Nature Communications* に掲載された論文の Supplementary Movie 1 にて閲覧可能。

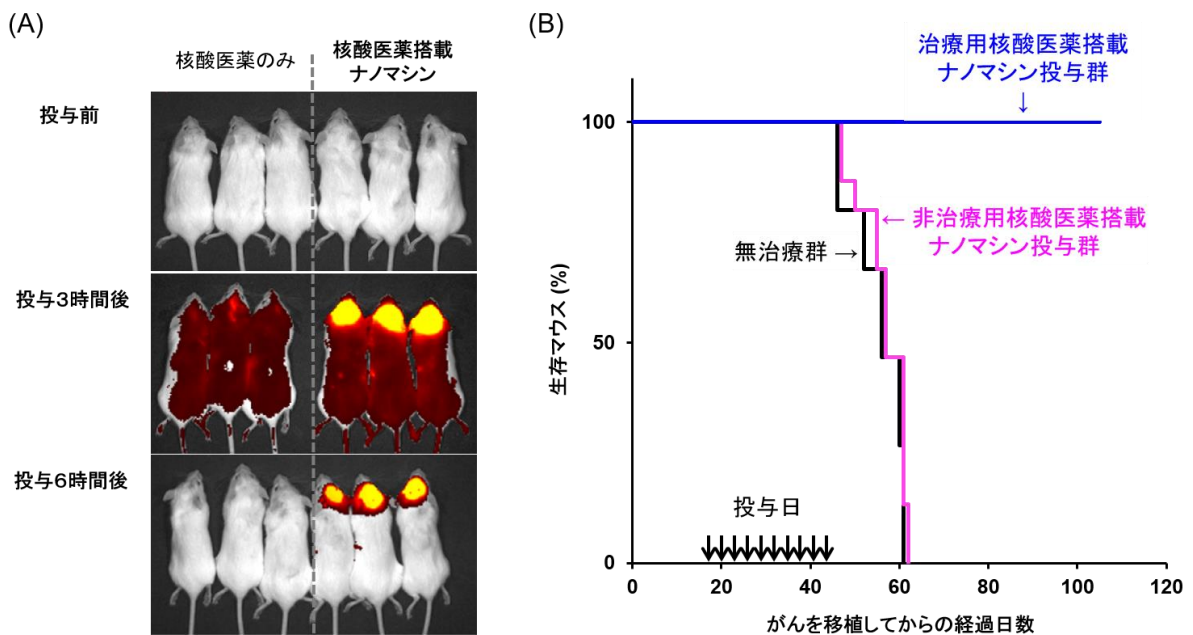


図4. (A) 脳腫瘍同所移植モデルマウスにおける蛍光標識核酸医薬の脳腫瘍集積性  
投与6時間後において、核酸医薬のみ（ナノマシンなし）を投与した群では、脳腫瘍における核酸医薬の集積は見られなかった。一方、核酸医薬搭載ナノマシン投与群では、脳腫瘍における核酸医薬の集積がはっきりと認められた。

(B) 脳腫瘍同所移植モデルマウスの生存率評価  
無治療群および非治療用核酸医薬搭載ナノマシン投与群は、がんを移植してから60日過ぎてで全例が死亡した。一方、治療用核酸医薬搭載ナノマシン投与群では、100日後にも全例が生存しているという優れた治療効果が認められた。