

ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-7. 遺伝子工学
小項目	1-7-1. 遺伝子デリバリー

概要（200字以内）

安全で効率の高い非ウイルスベクターへの期待が高まっており、核内へのデリバリーが必要とされる非ウイルスベクターには種々の細胞内動態を制御する技術が必要である。細胞内動態制御能を複数備えた多機能性ベクター構築が一つの打開策であり、ナノテクノロジーを得意とする化学者への期待が今後ますます高まると予想される。またその際、素材として生体適合性・生分解性などを有する生体に優しい化合物の開発が望まれる。

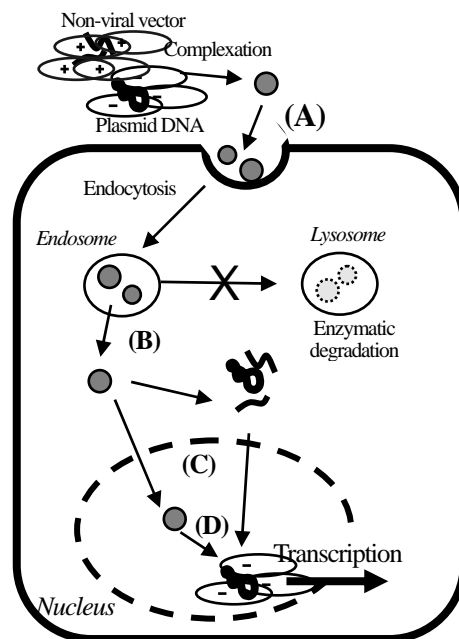


図 1. 非ウイルスベクターを用いた遺伝子デリバリー

現状と最前線

遺伝子治療はもとより細胞工学関連分野の実験において基幹技術である真核細胞への遺伝子導入法には大別して、ウイルスベクターを用いる生物学的手法と非ウイルスベクターを用いる化学的手法の他に、マイクロインジェクション法やエレクトロポレーション法などの物理的手法が存在する。また最近ではこれらのハイブリッド型導入法も研究されている。

これまで遺伝子治療の分野では、アデノウイルスやレトロウイルスなどウイルス由来のベクターがその発現効率の高さから主として使用されてきた。しかし、1999年の過剰免疫反応による患者死亡事故および2002年の患者の白血病発症事故の発生により、ウイルスベクターの安全性に対する危惧が高まり、より安全で効率の高い非ウイルスベクターへの期待が一段と高まっている。非ウイルスベクターにはポリアニオンである核酸物質と静電相互作用し、アニオン性を帯びた細胞膜への親和性も高いポリカチオン物質が使用されている。ポリカチオンには、カチオン脂質集合体やカチオン高分子が使用されている。

非ウイルスベクターを用いた遺伝子発現ではプラスミドDNAを目的細胞のさらには転写反応が起こる核内までのデリバリーすることが必要とされる。しかし、現在のところ、非ウイルスベクターを用いたタンパク発現効率はウイルスベクターの効率よりも低く、遺伝子治療に用いるためにはより高い効率が求められている。図1に示すように、非ウイルスベクターの効率を向上させるためには

- (A) 核酸複合体を如何に細胞内へ効率よく取り込ませるか
- (B) 輸送小胞体から如何に効率よく細胞質へ脱出させるか
- (C) 細胞質から核内に如何に効率よく移行させるか
- (D) 核内で如何に転写出来る核酸分子の状態にするか

などの課題を克服する必要があり、世界中で多くの研究者が安全で効率に優れた非ウイルスベクターの開発を目指して研究を行っている。

将来予測と方向性

これまでに、非ウイルスベクターの発現効率改善にむけ、A～Dのバリアーを克服するためにI. レセプター媒介型エンドサイトーシスを利用した細胞内導入促進、II. 膜破壊性化合物を利用したエンドソーム脱出、III. 核局在化シグナルペプチドや核内輸送因子を利用した核内移行促進、IV. 核内還元環境を利用したDNAリリース促進などの方策がとられてきた。しかし、未だウイルスベクターを凌駕する効率をもつものは現れておらず、今後はこれら機能を複数兼ね備えた多機能性ベクターの構築が重要な打開策となる。多機能性ウイルスを実現させるための工学的パッケージング技術や自己組織化技術はナノテクノロジーの得意とする領域であり、今後ますます化学者への期待が高まることが予想される。また、それらを構築する化合物そのものの細胞傷害性を如何に押さえるかも重要であり、生体適合性・生分解性などを有する生体に優しい化合物の開発が望まれる。

今後推進すべき課題

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題
 - 多機能性遺伝子キャリアー
 - 生体適合性や生分解性に優れた安全性の高い遺伝子キャリアー
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
 - タンパク発現の時空間制御
 - ジーンターゲティング

キーワード

遺伝子治療・非ウイルスベクター・生体適合性・タンパク発現・発現制御

(執筆者：長崎 健)