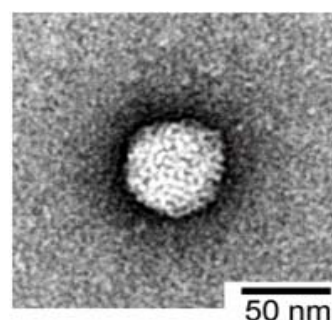


ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

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	1-7-7. 人工ウイルス

概要（200字以内）

多様な核酸（プラスミド DNA、siRNA、プローブ、アプタマーなど）を用いることによりタンパク質の発現等の細胞機能を制御し、細胞情報を発信することが可能となる。このような機能性核酸を効率よく細胞に送達できる人工ウイルスの開発にはサイズを適正に維持すること、標的特異性のためのリガンドを保持すること、細胞環境に応答できるオン/オフ機能を具備することが大切である。



現状と最前線

ウイルスは遺伝子（DNA または RNA）が一定数の外殻（カプシド）タンパク質で覆われた構造をもっており、細胞に進入（感染）して遺伝子とそこにコードされたタンパク質を発現し、自己複製する。遺伝子のキャリアとしての人工ウイルスがもつべき条件は、核酸（遺伝子）に関して単分子的であること、核酸と被覆剤の間に化学量論が存在すること、サイズがウイルス並み（20~100 nm）であること、感染力があり標的に関して特異性をもつこと、などであろう。難問のひとつはサイズの制御である。サイズの制御は細胞へのとりこみ（エンドサイトーシス）や抹消血管での拡散移動のみならず、いわゆる EPR（Enhanced Permeability and Retention）効果による癌組織への集積においても重要である。ところが、ポリアニオンであるある核酸の複合体は容易に巨大化する。これを避けるための被覆法の検討がイナートなタンパク質や PEG のような中性ポリマーあるいは糖鎖を用いて検討されている。プラスミド DNA を糖のミセル様ナノ粒子で覆った“グリコウイルス”（概要の図）は実際のウイルスときわめて類似した概観を呈し、かなりの細胞感染力を示す。表面を架橋により強化することもできる。カチオン性脂質が形成するリポソームは遺伝子のキャリアとして多用されてきた。珪素置換した脂質を用いて表面をシリカ（セラミック）架橋したセラソームは核酸との相互作用において融合を起こさない。一方、親水性ポリマーと疎水性ポリマーの共重合体や疎水化多糖は、それぞれ、ウイルスサイズの高分子ミセル、高分子ナノゲルを形成する。これらもサイズの視点からみた人工ウイルスの有力な基盤である。

実ウイルスの化学修飾も重要な課題である。ウイルスのカプシドタンパクはウイルスベクターとして遺伝子治療を目指した遺伝子送達の研究に用いられてきたが、重篤な副作用があり、研究自体が危機に瀕している。一方、動物に無害の植物ウイルスの表面を蛍光色素で置換したものは癌組織の新生血管のイメージングに利用できることが最近示されている。人工ウイルスの新機軸として注目される。

将来予測と方向性

狭義の遺伝子送達（ジーンデリバリー）はそれにより細胞内で欠損したタンパク質を発現させることであるが、タンパク発現を抑制する siRNA のような短い RNA、細胞内遺伝子検出のための核酸プローブ、機能性アプタマーなど、細胞送達の対象となる核酸の範囲は広がっている。目的にかなった人工ウイルスの開発が望まれる所以であるが、そのためには様々な核酸をサイズ制御下にパッケージすること、これに標的細胞や組織への特異性を高めるためのリガンド（抗体やペプチド断片、糖鎖など）を結合すること、さらに細胞内での脱パッケージにより核酸を遊離させるためのオン/オフ機能を付与すること、などが技術目標となってくるだろう。志向運搬に関しては、癌などの病変部位に種類に応じて特異的に発現するマーカー（酵素、受容体、接着因子など）に対するリガンド（プローブ）開発が急務となるだろう。脱パッケージ機構は多くの場合ブラックボックスであるが、細胞の特徴（例えば癌細胞は一般に低酸素、定 pH）に感応するインテリジェント人工ウイルスの開発が待たれる。

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

サイズを制御した核酸のパッケージ技術

タンパク、ペプチド、アプタマー、糖鎖による表面被覆技術

化学環境（酸素濃度、pH、特異物質（タンパク、ペプチド、糖鎖など））に応答する脱パッケージ技術

- ・ 10 までに解決・実現が望まれる課題

人工ウイルスを用いる無毒性・高効率人為的細胞操作技術

人工ウイルスを用いる疾病のイメージングと治療への応用

キーワード

人工ウイルス・サイズ制御・ジーンデリバリー・リガンド・EPR 効果

(執筆者： 青山 安宏)