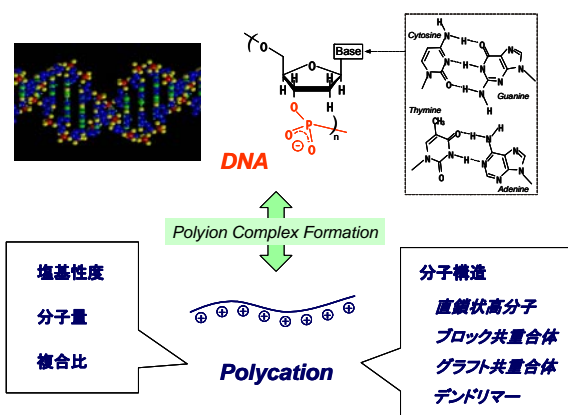


ディビジョン番号	13
ディビジョン名	高分子

大項目	4. 生体・環境関連高分子
中項目	4-8. ドラッグデリバリー
小項目	4-8-2. 遺伝子デリバリー材料

概要（200字以内）

今後の DDS 研究において、最も象徴的かつ期待の大きい領域は遺伝子医薬品の新規キャリア開発である。ウイルスベクターは遺伝子発現効率の面では優れているが、安全性に問題がある。従って、細胞選択的に遺伝子医薬品を送達できる非ウイルス性遺伝子デリバリーシステムの開発は、培養細胞系において顕著な治療効果を示す次世代型医薬品（プラスミド DNA、siRNA 等）による遺伝子治療の実現、及び、対象疾患拡大の鍵を握る。



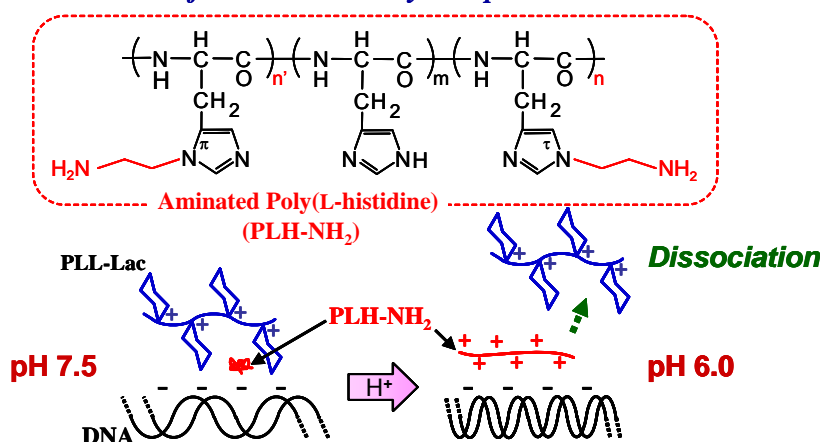
現状と最前線

細胞選択的に遺伝子医薬品を送達できる非ウイルス性遺伝子デリバリーシステムの実現には、遺伝子医薬品の投与部位から標的部位までのプロセスをトータルに捉えた動態制御システムの開発が不可欠である。従って、生体内で細胞特異的デリバリーなど高度な機能を発揮する多機能性標的指向型ナノ・遺伝子キャリアの創製が求められている。

細胞特異的認識素子の表面導入や細胞内動態の制御に関する総合的な要素技術と設計戦略の確立は、既に視野に入りつつある。リポソームのみならずポリカチオンといった機能性高分子素材の開発も、ほぼ同一のペースで進んでいる。とりわけ、ポリカチオンと DNA との複合体を用いた研究が着目されている。ポリカチオンは、塩基性度、分子量、DNA との複合比、及び、分子構造（直鎖状・ブロック又はグラフト共重合体・ dendrimer）を多様に変化させることが可能である。

しかし、ウイルス性遺伝子キャリアに比べて、ポリカチオンを主要骨格とした非ウイルス性遺伝子キャリアの発現効率は低いのが現状である。標的細胞への到達、細胞内導入、核内移行の過程等において、遺伝子発現に至るまでには細胞内外における克服すべき多くの障壁がある。次世代医薬品となるであろう siRNA やリボザイム等は核への移行を必要としない RNA レベルでの遺伝子発現制御の為、エンドサイトーシス後の障壁の克服、すなわち、エンドソームからのエスケープは遺伝子キャリア設計において最も重要な要因といっても過言ではないだろう。

*pH-Dependent Dissociation of Carbohydrate Ligand Polycations
from DNA Ternary Complexes*



S. Asayama, T. Sekine, H. Kawakami, and S. Nagaoka,
Chem. Lett. **35**, 100-101 (2006)

効率の良いエンドソームエスケープを目指した材料の一例として、ポリ-L-ヒスチジンに DNA 結合部位としてのアミノエチル基を部分導入したアミノ化ポリヒスチジン (PLH-NH₂) を紹介する (上図参照)。さらに、アミノ化ポリヒスチジンとラクトース化ポリリジン (PLL-Lac) と DNA との三元複合体が、エンドソーム内 pH において、細胞認識性リガンドとなるラクトース化ポリリジンを解離させるという新しいポリカチオン・DNA 複合体の設計指針が提示されている。

in vivo レベルで高い遺伝子発現制御機能を有するナノ・遺伝子キャリアの合理的設計・開発は、全身・臓器・細胞レベルでの定量的な動態解析と、物理化学的性質を基盤とした制御技術の統合・最適化により実現される。すなわち、基礎研究の充実した我が国は、遺伝子導入キャリアシステム開発において重要な役割を果たすことが期待される。

ドラッグデリバリーシステム研究の発展を基盤として、将来は siRNA による治療や DNA ワクチンが、医療の中で重要な役割を果たすことになるだろう。

<参考文献> 「DDS の現状と将来展望」 *Pharm. Tech. Japan*, Vol. 21, No. 12 (2005).

将来予測と方向性

- ・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題
 - ・ 機能性キャリア基本技術 (生体高分子等)
 - ・ 多機能性標的指向型ナノ・遺伝子キャリアの創製
- ・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題
 - ・ 非ウイルス性ベクターを利用した DNA ワクチン技術
 - ・ 非ウイルス性ベクターを利用した siRNA 治療技術

キーワード

遺伝子キャリア・ポリカチオン・pH 応答性高分子・ポリイオンコンプレックス・細胞特異的認識

(執筆者: 朝山 章一郎)