

ディビジョン番号	14
ディビジョン名	ナノテク・材料化学

大項目	4. ナノ機能・応用
中項目	4-1. バイオテクノロジー
小項目	4-1-2. 生体内送達 (DDS) 材料

概要（200字以内）

材料化学とナノテクノロジー、バイオテクノロジーの融合領域にある DDS 材料の創製は、薬物動態解析により明確にされた問題点の克服により発展する。DDS 技術の集大成とされる遺伝子デリバリーの観点から (図-1)、生体内の巧みな機構に対応しうる高分子ミセルやリポソームなどの機能性高分子材料の現状を紹介すると共に、薬物動態解析の新たな知見から示された、DDS 材料に求められる新機能について記述する。

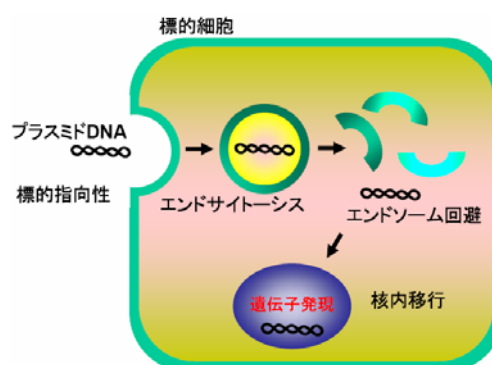


図-1. 遺伝子デリバリーにおける細胞内動態の制御。

現状と最前線

ドラッグデリバリーシステム (DDS) は、薬物の体内動態を時空間的に制御し、薬物治療の最適化実現を目的とした新規な薬物投与形態の総称である。近年、薬物のコントロールドリリースや標的指向化分子の探索、薬物体内動態の解明などの各研究が連携し、DDS 技術の邁進に努めている。また、バイオテクノロジーを基礎とした領域から、遺伝子 (プラスミド DNA、siRNA、アンチセンス DNA) やペプチド、タンパク質などによる各種疾患治療への有効性が示されてきたように、送達される薬剤の種類も多様化している。つまり、DDS は材料化学とバイオテクノロジーを融合させた多機能性のナノ材料を創製する段階にあり、様々な疾病や治療薬の担持に適応しうる材料の開発が求められる。

高分子ミセルやリポソーム、 dendrimer、ポリロタキサンなどの機能性高分子材料 (図-2) を薬物担体として用いた DDS および遺伝子デリバリーは、細胞特異的認識素子の表面導入による標的指向化や薬剤放出の時空間的制御、体内動態制御などの総合的な機能を発揮しうるナノ材料と言える。特に、次世代型医薬となる遺伝子デリバリーの新規キャリアー開発には、体内動態や細胞内動態の厳密な制御が不可欠であり、DDS の集大成とも言える技術が必要とされるため、これらの機能性高分子材料への期待は高い。従来、遺伝子デリバリーのキャリアー開発は、ウィルスを用いたものが主体であったが、それ自身による重篤な副作用を回避するための非ウィルス性遺伝子キャリアーとして、これらの機能性高分子材料が注目されるに至った。

しかしながら、これらの非ウイルス性遺伝子キャリアーは、ウイルスキャリアーに比べて導入遺伝子の発現効率は著しく低いのが現状であり、様々な改良が試みられている。高分子ミセルは、親水性と疎水性の性質の異なる直鎖状ポリマーを繋ぎ合わせたブロック共重合体が水中にてミセルを形成するものである。非ウイルス性遺伝子キャリアーとしての高分子ミセルは、カチオン性ポリマーと親水性ポリマーから構成され、プラスミド DNA / ポリカチオン複合体をコアとしてその周囲を親水性ポリマーが覆うポリイオンコンプレックスミセルを形成する。これは、血中滞留性が高いことに加え、外殻となる親水性ポリマーの先端に標的指向性リガンドを導入することにより、細胞内への取り込みを向上させている。一方、リポソームを基本構造とした多機能性エンベロープ型ナノ構造体 (MEND) は、プラスミド DNA / ポリカチオン複合体をコアとして脂質エンベロープ膜により内封された構造を有しており、エンベロープには標的指向性リガンドと膜透過性ペプチドを配置させ、導入遺伝子の細胞内動態を制御することにより高い遺伝子発現能を有している。しかしながら、これらは依然としてウイルスキャリアーの遺伝子発現効率には及ばないのが現状であり、その原因も不明確とされていたが、細胞内動態の研究分野から、ウイルスキャリアーと非ウイルス性遺伝子キャリアーによる遺伝子発現効率の差の支配要因は、主に核移行後の発現効率にあることが最近になって明らかにされた。つまり、ウイルスキャリアーに匹敵する高い遺伝子発現能を有した非ウイルス性遺伝子キャリアーの開発には、体内動態や細胞内動態を制御した上で、さらに核内動態も制御する必要があるという極めて重要な知見が得られた。この知見より、プラスミド DNA の凝縮剤として用いられているポリカチオンの分子設計が核内動態改善の観点から見直されることは明らかであり、さらに DDS 技術に必要とされる機能全てを円滑に発揮しうる分子設計と創製がバイオテクノロジーおよびナノテクノロジーを基礎とした材料化学により可能となると期待される。

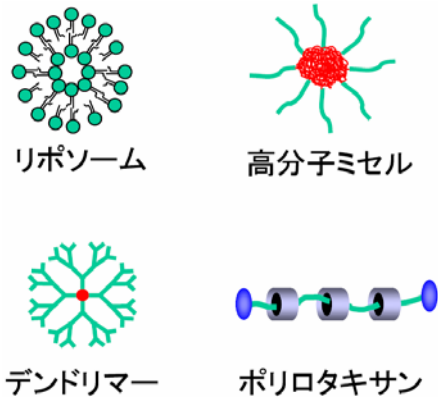


図-2. 機能性高分子材料。

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
- 1. 体内動態や細胞内動態・核内動態などの解析から、適切な DDS 材料の設計指針を確立する。
- 2. 核内動態解析より得た知見に対応し、DDS 材料を改善しうるナノマテリアルを創製する。
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
- 1. DDS 技術に必要とされる機能全てを円滑に発揮しうる分子設計を完了する。

キーワード

ドラッグデリバリーシステム (DDS)、遺伝子デリバリー、機能性高分子材料、核内動態

(執筆者：由井伸彦)