

## 新しい遺伝子治療：メッセンジャーRNA (mRNA) 投与による神経障害の治療

### 1. 発表者： 位高 啓史

(東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター臨床医工学部門 特任准教授)

片岡 一則

(東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻/

大学院医学系研究科疾患生命工学センター臨床医工学部門 教授)

### 2. 発表のポイント

- ◆ 遺伝子を mRNA の形で投与する新しい遺伝子治療法により、神経障害の治療に世界で初めて成功しました。
- ◆ mRNA 搭載ナノマシンを開発し、神経組織への効率よい mRNA 送達・神経機能改善が可能であることを実証しました。
- ◆ 従来根治の難しかった神経疾患に対して、神経細胞を元から治す遺伝子治療の実現が期待されます。

### 3. 発表概要：

神経麻痺やアルツハイマー病などの神経障害は、根治的治療が困難な難治疾患の代表例です。遺伝子治療は障害された神経細胞を元から治すことができる重要な戦略ですが、これまでの天然のウイルス（ウィルスベクター）や、天然の遺伝子（DNA）の形で投与する手法は、標的細胞自身の遺伝子（ゲノム）を傷つけてしまう懸念があり、治療への応用は困難でした。

メッセンジャーRNA (mRNA) は、通常細胞の中で遺伝子 (DNA) からの転写によって産生されるものですが、この mRNA を人工的に合成し、細胞に外部から適切に送達することによって、安全かつ効率よい遺伝子治療を行うことができます。しかし、mRNA は極めて不安定で生体内では急速に分解されてしまうこと、また自然免疫機構を刺激して生体内で強い炎症反応を引き起こすことから、生体内の細胞に直接 mRNA を送達することは容易ではなく、これまで mRNA の治療への応用はほとんどありませんでした。

今回、東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センターの位高啓史特任准教授・片岡一則教授らの研究グループは、高分子ミセル<sup>\*1</sup>型ドラッグデリバリーシステム<sup>\*2</sup> (DDS) を用いた mRNA 送達システム (ナノマシン) を構築し、mRNA を用いた遺伝子治療により、嗅覚神経障害を生じた動物の神経組織再生、機能回復が得られました。神経障害に対する、mRNA を用いた遺伝子治療の世界で初めての成功例です。

本研究の成果により、新しい遺伝子治療用医薬としての mRNA の可能性が実証され、多くの神経疾患治療への応用が期待されます。

### 4. 発表内容：

#### 【研究の背景】

特定の遺伝子を外部から導入して細胞を制御する技術は、2012年に山中伸弥教授がノーベル賞を受賞して話題となった iPS 細胞の作製にも用いられており、遺伝子を直接体内の細胞に導入する遺伝子治療は、障害された細胞を元から治す治療を実現する可能性があります。しかし、これまで遺伝子導入に主に用いられてきた天然のウイルス（ウィルスベクター）を用いる手法

や、天然の遺伝子（DNA）の形で投与する手法は、導入した遺伝子が標的細胞自身の遺伝子（ゲノム）を傷つけてしまう懸念があり、これらの方法を用いた治療は安全性の問題から実現困難でした。

メッセンジャーRNA（mRNA）は、通常細胞の中で遺伝子（DNA）からの転写によって産生されるものですが、この mRNA を人工的に合成し、細胞に外部から導入すると、迅速かつ効率よく遺伝子が機能することは、培養細胞を用いた研究で明らかにされています。mRNA は標的細胞の遺伝子（ゲノム）を傷つけるリスクは無いので、これを生体内に適切に導入することができれば、安全性に優れた画期的な遺伝子治療実現に繋がります。しかし、mRNA は極めて不安定で生体内では急速に分解されてしまうこと、また自然免疫機構<sup>3</sup>を刺激して生体内で強い炎症反応を引き起こすことから、生体内の細胞に直接 mRNA を送達することは容易ではなく、これまで mRNA の治療への応用はほとんどありませんでした。

本研究は、mRNA を用いた遺伝子治療の適応が期待される神経障害を対象としました。神経細胞は一度障害されると再生能に乏しいことが知られており、遺伝子導入による神経再生、機能改善が強く期待されます。

### 【研究内容・成果】

mRNA を効率的に生体内に送達するためには、適切なデリバリーシステムが不可欠です。そこで、東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センターの位高啓史特任准教授・片岡一則教授らの研究グループは、高分子ミセル型ドラッグデリバリーシステム（DDS）を用いた mRNA 送達システム（ナノマシン）を構築しました。ナノマシンはブロック共重合体の自己会合によって形成され、ナノスケールの粒子内部に安定に mRNA を搭載することができます。さらに、周囲が親水性で生体適合性の高いポリエチレングリコールに密に被われることにより、生体内での非特異的な異物認識を回避し、mRNA による炎症反応を抑制します。

この mRNA 搭載ナノマシンを嗅覚神経終末の分布する鼻粘膜組織に投与すると、mRNA のコードする遺伝子の発現が、神経細胞を含む粘膜組織細胞に数日にわたり確認されました。同じ mRNA をナノマシンに搭載せずにそのまま投与しても、鼻粘膜に強い炎症を引き起こすのみで遺伝子発現はほとんど確認できず、mRNA の送達にはナノマシンが必須であることが分かります。また、同じ遺伝子をコードする DNA を投与しても、遺伝子発現はほとんど確認されませんでした。

続いて、嗅覚神経障害の疾患モデル動物に対して、神経保護・再生に働く神経栄養因子遺伝子をコードする mRNA をナノマシンを用いて投与すると、無治療群では鼻粘膜内での嗅覚神経の完全な再生は得られなかったのに対し、mRNA 投与群ではほぼ正常に回復した鼻粘膜組織内に成熟した嗅覚神経が再生していることが確認されました。さらに嗅覚を行動試験で解析すると、mRNA 投与群では早期から嗅覚機能が改善を示しました。このように mRNA 搭載ナノマシンによる遺伝子治療で、神経障害の治療が可能であることを世界で初めて実証しました。

### 【研究成果の新規性・重要性】

遺伝子治療は、障害された細胞を元から治す治療として、多くの疾患領域で注目されています。特に神経麻痺やアルツハイマー病などに代表される神経疾患・神経障害は、根治的な治療法の無い場合が多く、もっとも注目される領域のひとつです。一方、従来の遺伝子導入の手法は天然のウイルス（ウイルスベクター）を用いるか、天然の遺伝子（DNA）をそのまま投与する手法が主でしたが、いずれも安全性の問題がありました。本研究で効果を実証した mRNA による

遺伝子導入は、迅速かつ効率よい遺伝子発現が得られるだけでなく、高い安全性が担保されることが重要なポイントです。

この mRNA の生体内送達を実現する鍵を握る技術が、高分子ミセル型 DDS (ナノマシン) です。抗がん剤を送達するナノマシンは、現在臨床試験の最終段階の第 3 相試験にまで進み、数年以内の実用化が期待されています。本研究において、研究グループは高分子材料をさらに精密に設計することによって、非常に不安定で扱いの難しかった mRNA を安定に内包し、効率よく生体内に送達するナノマシンを構築しました。従来の DDS は「既存薬剤をさらに安全かつ効率的に標的部位まで運ぶ」機能に特化されたものでしたが、本研究で構築したシステムは、これまで薬として使うことができなかった mRNA を、新しい医薬品として応用可能とするもので、医療のパラダイムシフトをもたらす技術と言えます。本システムによって、今後多くの疾患領域において、画期的な遺伝子治療の実現が期待されます。

なお、本研究は独立行政法人 科学技術振興機構 センター・オブ・イノベーション (COI) プログラム「スマートライフケア社会への変革を先導するものづくりオープンイノベーション拠点 (COINS)」の支援を受けて行われました。

## 5. 発表雑誌:

雑誌名: Journal of Controlled Release (オンライン発行 2015 年 1 月 16 日)  
Volume 201, Pages 41-48, 2015

論文タイトル:

Treatment of neurological disorders by introducing mRNA in vivo using polyplex nanomicelles

著者: Miyuki Baba, Keiji Itaka\*, Kenji Kondo, Tatsuya Yamasoba, Kazunori Kataoka\*

DOI 番号: doi:10.1016/j.jconrel.2015.01.017

アブストラクト URL:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365915000577>

## 6. 問い合わせ先:

【研究内容に関する事項】

東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター臨床医工学部門

特任准教授 位高 啓史

Tel: 03-5841-0591

E-mail: itaka-ort@umin.ac.jp

東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻/大学院医学系研究科疾患生命工学センター臨床医工学部門

教授 片岡 一則

Tel: 03-5841-7138

E-mail: kataoka@bmw.t.u-tokyo.ac.jp

**【その他に関する事項】**

公益財団法人 川崎市産業振興財団 COINS 支援事務局

松枝 温子

Tel : 03-5841-1267

E-mail : jimukyoku@coins.t.u-tokyo.ac.jp

**7. 用語解説：**

**\*1 高分子ミセル**

親水性ポリマー（ポリエチレングリコール(PEG)など）と疎水性や電荷をコントロールした機能性ポリマー（ポリアミノ酸誘導体など）の2つのブロックから成るブロック共重合体を用い、この自己会合により形成されるナノ粒子。薬剤や核酸を内包可能で、周囲が親水性ポリマーの外殻で覆われた2層構造を有している。

**\*2 ドラッグデリバリーシステム (DDS)**

薬物送達システム。薬（核酸医薬を含む）の効果を上げ、副作用を減らすために、ターゲットとなる細胞や組織に効率的に薬を到達させ、必要量をタイミングよく放出させるシステム。

**\*3 自然免疫機構**

生体に先天的に備わる免疫系で、病原体や毒素を認識すると即時に始動して、白血球の活性化、炎症反応などが起こる。DNA や RNA などの核酸分子はこの自然免疫系を強く刺激することが知られている。