

「脳脊髄神経系にメッセンジャーRNA (mRNA) 送達を可能とする 高分子ミセルの開発」

1. 発表者： 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)

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)

2. 発表のポイント：

◆研究の成果

脳脊髄などの中枢神経系に、mRNA を送達し機能させることに世界で初めて成功した。

◆新規性 (何が新しいのか)

mRNA を安定に保持し、炎症反応を回避する働きを持つ高分子ミセル型 DDS を開発した。

◆社会的意義/将来の展望

新しい核酸医薬として、mRNA を用いた神経系難治疾患への治療応用が期待される。

3. 発表概要：

脳や脊髄などの中枢神経系疾患は、根治的治療が困難な難治疾患の代表例です。メッセンジャーRNA (mRNA) は神経細胞で効率よく目的とするタンパクを産生させる機能を持ち、新しい核酸医薬として治療への応用が期待されるものですが、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、これまで mRNA の治療への応用例はほとんどありませんでした。

本研究は、この mRNA による新しい中枢神経系疾患への治療実現に向けて、東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻/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の片岡一則教授・位高啓史特任准教授の研究グループにより、高分子ミセル型ドラッグデリバリーシステム (DDS) ^{*1,2} を用いた、mRNA の中枢神経系への安全な送達・機能発現に世界で初めて成功したものです。

本研究では、mRNA を内包させた高分子ミセルを脳脊髄組織へ投与することにより、5日間に渡る持続的なタンパク発現を得ました。この mRNA による長期持続性機能発現における高分子ミセルの働きとして、mRNA を安定に保持することに加え、自然免疫機構に認識されることを防ぎ、炎症反応の発生を抑えることを明らかとしました。本システムによる安全・実用的な mRNA 送達の実現により、アルツハイマー病、脊髄損傷といった難治性の中枢神経疾患・外傷に対して、画期的な新規治療法の開発に繋がることが期待されます。

なお、上記の研究成果は、最先端研究開発支援プログラム^{*3}「ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション」(中心研究者：片岡一則教授 URL：<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/nanobio/>)により得られたものです。本プロジェクトは、平成 21 年度にスタートし、平成 25 年度末までに、がん・神経系疾患を始めとする難治性疾患の診断・治療に向けた画期

的技術の確立を目指しています。具体的には以下の4つのサブテーマがあり、それぞれの分野において、医工薬・産独学の融合研究が進められています。

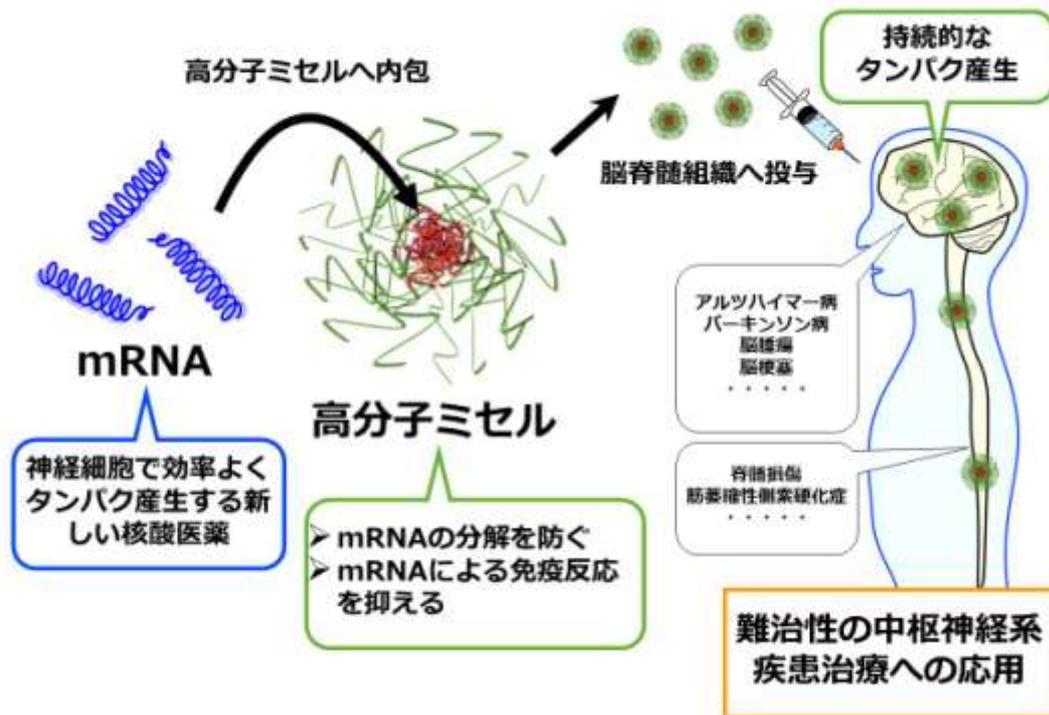
- I. ナノ診断システムの創成
- II. ナノ薬剤送達システム(ナノ DDS)の創成
- III. ナノ低侵襲治療システムの創成
- IV. ナノ再建システムの創成

4. 発表内容：

脳や脊髄などの中枢神経系疾患は、神経細胞が一度障害されると機能回復が難しいことから、根治的な治療が難しい代表的な疾患のひとつです。メッセンジャーRNA (mRNA) は、通常外部から薬物を機能させることが困難な神経細胞においても、その生存や機能にかかわるタンパクやペプチドなどの生理活性因子を産生させることが可能で、新しい核酸医薬として神経系疾患治療への応用が広く期待されるものです。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、mRNAをそのままの形で生体内投与しても、有効に機能させることは難しく、これまでmRNAの治療応用例はほとんどありませんでした。

高分子ミセル^{*1}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を内包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することができます。本研究では、このmRNA内包高分子ミセルを、脳脊髄組織のくも膜下腔へ投与したところ、脳から腰髄にかけての広い範囲で、mRNAからの効率よいタンパク発現が得られました。また、脳脊髄液への発現タンパクの分泌は、投与後5日にわたり確認されました。

細胞内でのmRNAからのタンパク発現は通常数時間から長くても1日程度で消失し、また生体内へmRNAをそのままの形で投与しても、強い炎症を引き起こすのみで、タンパク発現はほとんど観察されません。一方本システムでは、mRNAが高分子ミセル内に安定に保持されるため、エンドソームに存在する自然免疫機構による認識を回避しつつmRNAを細胞質へ送達することが可能となり、さらに細胞質内でmRNAが徐々に放出されることによって、長期持続的なタンパク発現が可能となったものです。このように、本システムはmRNAを生体内に送達し、安全かつ長期持続的に機能させることに成功しており、中枢神経系疾患の治療応用に向けて、極めて実用性の高いシステムとなっています。アルツハイマー病など根治的治療法のない脳神経疾患、完全な機能回復が難しい脊髄損傷などの神経外傷に対して、mRNAを用いた画期的な新規治療法の開発・早期実用化に繋がることを期待されます。



5. 発表雑誌：

雑誌名：PLOS ONE オンライン発行 2月13日午後5時（アメリカ東部標準時）
 （解禁日時：日本時間 2013年2月14日午前7時）

論文タイトル：In vivo messenger RNA introduction into the central nervous system using polyplex nanomicelle

著者：Satoshi Uchida, Keiji Itaka*, Hirokuni Uchida, Kentaro Hayakawa, Toru Ogata, Takehiko Ishii, Shigeto Fukushima, Kensuke Osada, Kazunori Kataoka*

6. 問い合わせ先：

【研究内容に関する事項】

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

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

【その他に関する事項】

（独）科学技術振興機構 ナノバイオフィースト支援事務局
 馬場 恵子
 TEL：03-5841-8692 FAX：03-5841-1510
 E-mail：baba@nanobiof.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 最先端研究開発支援プログラム

平成21年度補正予算によって創設された「研究者最優先」の研究支援制度で、3～5年間世界のトップを目指した先端的研究を推進し、我が国の中長期的な国際的競争力、底力の強化を図るとともに、研究開発成果の国民及び社会への確かな還元を図ることを目的としている。

565人の研究者からの応募があり、その中から30人が選ばれた。