

審査の結果の要旨

氏名 茶谷 洋行

核酸医薬は、標的遺伝子の発現を特異的に制御できることから新たな難病治療薬として期待されている。しかしながら、肝臓以外の臓器・組織に核酸医薬を送達する方法論は確立されておらず、医薬品としてのポテンシャルを十分に発揮できていないのが現状である。具体例として、疾患原因遺伝子が明らかになっている難治性の筋原性疾患が数多く知られているが、筋組織への核酸医薬送達効率が低いことが大きな課題となっている。本論文は、核酸送達キャリアの構成成分に注目し、キャリア高分子材料及び核酸医薬そのものの化学構造の精密設計を通じて、筋組織へ核酸医薬を効率的に送達する方法論の確立を目的とした。以下、各章毎に本論文の審査結果の概要を述べる。

第 1 章の序論では、これまでに開発された核酸医薬とそのキャリア材料の概要を述べた後、筋組織へ核酸医薬を送達する意義とその障害となる生体バリアを説明したうえで解決に向けた核酸キャリア設計指針、すなわち ~ 20 nm 以下のサイズと優れた血中滞留性の必要性を提案している。これを満たす核酸送達キャリアとして、2 分岐親水性連鎖と正荷電性連鎖より構成される Y 字型高分子と負に帯電した核酸医薬の間で形成する最小会合数の高分子複合体（ユニットポリオンコンプレックス（PIC））に着目し、筋組織への核酸送達に向けた研究課題を具体的に記すとともに、本論文における検討内容をまとめている。

第 2 章では、Y 字型高分子の構造、特に正荷電性連鎖の正電荷数が、ユニット PIC の構造及び安定性に与える影響を系統的に評価している。正電荷数（重合度）が $\sim 10, 13, 20, 40, 80$ と異なる Y 字型高分子を合成し、得られたユニット PIC の構造を蛍光相関分光法と超遠心分析により解析している。結果として、Y 字型高分子の親水性連鎖の流体力学直径（ ~ 18 nm）に近いサイズのユニット PIC が得られ、その会合数は Y 字型高分子の正電荷数によって制御されることを見出している。さらに、生体内共焦点顕微鏡を用いて血流中での動態解析を行い、ユニット PIC の血中滞留性は Y 字型高分子の正電荷数の低下に伴い大きく増加することを見出している。特に、正電荷数が 20 以下かつ過剰量の Y 字型高分子が共存する場合、核酸医薬単体と比較して 30–40 倍の高い血中滞留性が達成さ

れている。これは、ユニット PIC が血流中で Y 字型高分子と動的平衡状態にあるため、Y 字型高分子の血中濃度の上昇に伴いユニット PIC が安定化された結果と説明されている。以上より、核酸送達キャリア候補であるユニット PIC の構造及び機能には、構成する高分子材料の構造が重要であることを明らかにしている。

第 3 章では、核酸医薬側の化学構造がユニット PIC の構造及び機能に与える影響を評価している。天然型核酸のリン酸及びリボース構造に人工的な化学修飾を導入した核酸医薬を設計し、それぞれの核酸医薬を封入したユニット PIC の構造解析、核酸分解酵素耐性試験、及び血中動態解析を行っている。その結果、化学修飾核酸を用いることで分解酵素耐性が増加し、過剰量の Y 字型高分子が共存しない場合でも血中滞留性を大きく向上させることに成功している。これらの結果より、キャリア高分子材料のみならず、核酸医薬そのものの構造設計も核酸医薬送達に重要であることが示されている。

第 4 章では、前章までに最適化されたユニット PIC を用いて、筋組織への核酸送達キャリアとしての機能を評価している。健常マウスにおける核酸医薬の筋組織集積量を定量し、核酸医薬単体と比較することで、ユニット PIC は大腿筋にて 2 倍、心臓にて 5 倍の集積量を示すことを明らかにしている。また、核酸医薬の薬効（標的遺伝子発現の抑制効果）も有意に上昇することを示している。さらに、筋組織血管内皮の透過性が亢進していると考えられる筋ジストロフィーの疾患モデルマウスで同様の評価を実施した結果、ユニット PIC による大腿筋への送達効率は、核酸医薬単体の 10 倍以上となることを明らかにしている。

第 5 章では、一連の研究成果を総括するとともに、序論で述べた目標の達成度を数値的に評価している。さらに、研究の中で明らかになった課題と今後の展望を述べている。

以上、本論文では核酸医薬を筋組織へ効率的に送達するために、最小会合数の高分子複合体であるユニット PIC に焦点を当て、その構造と機能に対するキャリア高分子材料と核酸医薬の化学構造の寄与を明らかにしている。さらに構造最適化を通じて、筋組織に核酸医薬を効率良く送達することに成功している。本研究で提案されたキャリア材料の設計指針は、今後の高分子材料を用いた薬物送達キャリアの研究並びに高分子集合体科学に重要な知見を提供するものであり、関連する学術領域の発展に大きく貢献するものと判断される。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。