

審査の結果の要旨

氏名 陳麒先

難治性がんに対する全身投与による遺伝子治療には大きな期待が寄せられている。そのためには、生体内の異物認識機構に捕捉されずに標的組織に移行し、効率よく治療用遺伝子を発現する遺伝子送達キャリアの開発が不可欠である。これまでに、血中滞留性を高める安定化素子、標的指向性を付与するリガンド装着、遺伝子発現を効率よく得るためのエンドソームエスケープ機能等、全身投与用遺伝子キャリアに必要とされる各機能が個々のレベルで開発されてきている。本研究ではこれまで見出してきた各機能を集約し、膵臓がんに対する抗腫瘍効果を指標に、全身投与用遺伝子キャリアとして有用な高分子材料を構築することを目的としている。以下、各章毎に、本論文の審査結果の概要を述べる。

第1章では、遺伝子治療とそれを可能とする遺伝子キャリア開発の背景、特にポリエチレングリコール (PEG) -カチオン性連鎖からなるブロック共重合体と pDNA との自己会合により形成される遺伝子内包高分子ミセル (ポリプレックスミセル) を概説するとともに、全身投与に向けたこれまでの取り組みと残されている課題を指摘し、それに対する材料設計戦略について説明している。また、本論文で取り上げるブロック共重合体 PEG-PAsp(DET) の特性をまとめている。

第2章では、遺伝子発現効率の増強に重点を置いた全身投与型ポリプレックスミセルの開発を述べている。ブロック共重合体からなるポリプレックスミセル (B) とホモポリカチオンからなる PEG を有しないポリプレックス (H) の利点および欠点を論じ、両者の利点を融合させた遺伝子キャリア B/H ポリプレックスミセルの創製を提案している。遺伝子発現効率、安全性の観点から最適化した B/H ポリプレックスミセルを用いることによって、膵臓がんに対し、血管新生阻害に基づく効果的な抗腫瘍効果を得ることに成功し、本戦略の有効性を示している。

第 3 章では、血中滞留性の増強に重点を置き、加えて標的化リガンドによる腫瘍選択的集積を付与したポリプレックスミセル設計を提案している。血中滞留性を増強させる戦略として、PEG 分子量を従来の 12,000 から 20,000 に伸ばすとともに、疎水性であるコレステロール基を PEG-PAsp(DET)の ω 末端に導入したブロック共重合体 PEG20C を設計している。コレステロール基は、ポリプレックスミセルの解離を抑制するのみならず、ポリプレックスコアをよりコンパクトに凝縮させ、またブロック共重合体会合数を増加させることによって PEG 密度の大幅な上昇に貢献することを明らかにしている。この戦略の結果、血中滞留性を飛躍的に高めることに成功している。続いて、腫瘍血管内皮細胞に過剰発現するインテグリンを認識する cRGD ペプチドをリガンドとして装着させた R-PEG20C を設計し、リガンドに基づく腫瘍集積性と腫瘍での抗血管増殖遺伝子発現の向上によって、優れた抗腫瘍効果を得ることに成功している。

第 4 章は、より臨床応用への適用を目指し、ポリプレックスミセルの安全性を評価している。第 3 章で開発したポリプレックスミセルに対し、ブロック共重合体と pDNA との会合挙動を詳細に検証し、ポリプレックスミセルを形成するブロック共重合体の組成、ならびにポリプレックスミセル形成に関与していないフリーポリマーを定量している。これを基に *in vitro*、*in vivo* 系において安全性を系統的に評価し、毒性は主としてフリーポリマーに起因することを明らかにしている。最終的に、フリーポリマーを含まないポリプレックスミセルの調製法を同定し、これによる抗腫瘍効果を確認することで、安全かつ効果的な全身投与用遺伝子送達キャリアを得るに至っている。

第 5 章は、総括として、一連の結果を整理するとともに、全身投与用遺伝子キャリア用材料開発に対する本論文の意義と展望をまとめている。

以上、本論文では、全身投与用遺伝子キャリアとして、(1)遺伝子発現効率を重視した B/H 系、および(2)血中安定性を重視し、リガンドによる標的化を指向した R-PEG20C 系、という 2 つのポリプレックスミセルを材料化学的視点から設計し、それぞれについて膵臓がんに対する抗腫瘍効果を得ている。さらに後者については臨床応用を視野に入れ、安全性を入念に検証し、フリーポリマーを含まない安全かつ優れた遺伝子キャリアを得るに至っている。遺伝子治療においては、担持する遺伝子を変更するのみであらゆる疾患に対応することが可能である。本研究で開発した全身投与型遺伝子内包高分子ミセル用材料をプラットフォームとすることで、多くの疾患に対する遺伝子治療の可能性が拓かれ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。