

平成23年度 日中韓フォーサイト事業 活動報告書(概要)

研究交流課題名	新しい細胞特異的非ウイルス型遺伝子キャリアシステム		
日本側拠点機関名	国立大学法人九州大学		
研究代表者 所属・職・氏名	先導物質化学研究所・教授・丸山厚		
相手国（地域）側	国名	拠点機関名	コーディネーター所属・職・氏名
	中国	Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences	Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Professor Chen, Xuesi
	韓国	Korea Advanced Institute of Science and Technology	Emeritus Professor, Kim, Sung Chul

九州大学と東京工業大学を含めた3国間共同研究では、アジアロ糖タンパク質とDNAとのコンジュゲート材料を、核酸医薬の一つとなり得るペプチド核酸のキャリアとして設計し、肝細胞への核酸デリバリー技術の開発に成功した。中国科学院長春応用化学研究所を中心とした3国間共同研究では、九州大学で樹立、確立した恒常発現細胞株を利用した高感度な評価系を用い、中国側で合成された生分解性高分子キャリアの遺伝子発現、siRNA導入活性評価を行い、ポリ乳酸-カチオン性キャリアが良好な遺伝子導入活性を発現することを確認した。さらにポリ(ベンジル-L-グルタメート)をブランチ型ポリエチレンミンにグラフト重合した共重合体は、市販のLipofectamine2000、あるいはポリエチレンミンに比べ、より効果的にsiRNAを細胞へデリバリーすることを明らかにし、血管増殖因子を標的遺伝子とすることで抗腫瘍効果を示す事を明らかにした。韓国KAISTを中心とした3国間共同研究では、ポリエチレンミン(PEI)を被覆した金ナノ粒子がsiRNAと安定な複合体を形成し、癌細胞に対して効果的な遺伝子発現抑制効果を示すことを明らかにした。九州大学ではカチオン性共重合体ポリリシンに水溶性糖鎖であるヒアルロン酸(HA)を共重合させたPLL-HAが、肝類洞内皮細胞へ指向性を持ったsiRNAキャリアとして優れた性能を持つことを見いだしてきたが、この共重合体が肝類洞内皮細胞だけでなく、腫瘍へも指向性を持つ可能性を示し、腫瘍指向性を持ったsiRNAキャリアとしての活用できる事を明らかにした。韓国POSTECHのグループとはRGDペプチドをコンジュゲート化したヒアルロン酸と核酸との複合体が、RGDに対する受容体を発現する細胞に対して高い結合活性を有することを明らかにした。京都大学と九州大学の連携によりカチオン性ナノゲルが核酸シャペロン様の機能を持つことを明らかにした。カチオン性基の異なるポリカチオンとDNAとの相互作用を解析し、アミノ基のメチル化により塩基組成依存的にDNAとの相互作用が変化することを見いだした。また、新たにアミノ酸から構成されるpH応答性遺伝子キャリアの設計を行い、これを遺伝子キャリアとして応用展開を図った。本事業により述べ10回のセミナーを行い、参加メンバー延べ日本人169人、中国人158人、韓国人174人の研究交流を促した。また、欧米の著名研究者を含む309人が参加し、研究成果の評価・波及と世界的なネットワーク形成の場とした。若手育成では、セミナーにおいて積極的に研究発表を促した他に、日本と韓国でそれぞれ1回ずつ若手だけによるセミナーを企画した。このセミナーは若手同士での活発な交流促進に効果的であった。この5年の期間に博士課程5名、修士課程17名の学生が本事業に参加し学位を得た。また、そのうち8名が若手研究者として巣立ち、国内外の多くの学会に積極的に参加し成果報告を実施した。最後に、この5年の代表的成果をトムソン・ロイターによる2011年のインパクトファクターが7.2のJournal of Control Release誌に特集号として編纂することができた。また、遺伝子デリバリーキャリアの分野に留まらない幅広い交流を、セミナーを通じて得る事ができた。これは今後の研究活動にも役立つであろう。