

【基盤研究(S)】

生物系(医歯薬学I)



研究課題名 インテリジェント人工核酸を搭載したナノ DDS による革新的分子標的治療薬の研究

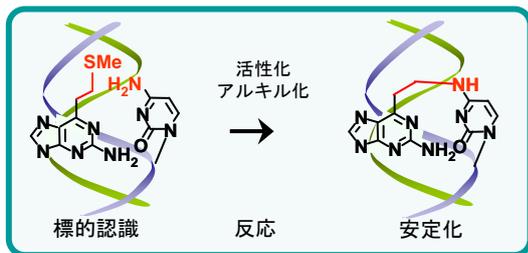
九州大学・大学院薬学研究院・教授 **ささき しげき**
佐々木 茂貴

研究分野：創薬化学

キーワード：核酸医薬、薬物送達、ナノメディスン、糖尿病、疾患モデルマウス

【研究の背景・目的】

アンチセンスや siRNA などの核酸医薬は標的 mRNA に作用して遺伝子発現を効果的に抑制する。また、核酸医薬の新しい作用として抑制的な役割の miRNA を阻害して結果的に発現を促進する効果が注目されている。しかし、これまで認可された核酸医薬は2種類しかなく、安定性を高める化学修飾技術、標的臓器への達性を高める DDS 技術、効果的な細胞内作用の実現など多くの課題が残されている。本研究では、有機合成化学、薬物到達学および内分泌代謝学を専門とするグループが連携し、2型糖尿病を具体的な標的として核酸医薬の基盤技術を確立する。

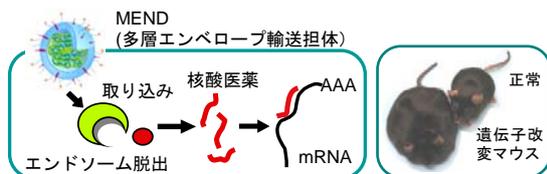


標的 RNA を認識して機能する人工核酸の一例
(1塩基レベルの特異性および阻害効果の向上)

【研究の方法】

本研究では、糖尿病など複数遺伝子が関与する疾患に対する次世代医薬の基盤構築を目的に、疾患関連遺伝子を正確に標的化できる核酸医薬を、臓器特異性をもつエンベロープ型ナノ輸送システムに搭載したナノ分子標的薬の創製を目指し、次の項目について検討する。

- (1)核酸医薬の設計 (佐々木 G、永次 G、新藤 G)
- (2)標的遺伝子の決定 (原島 G、野村 G)
- (3)目的臓器への輸送 (原島 G)
- (4)疾患モデル動物による検証 (野村 G)



多層構造エンベロープ型ナノ輸送担体による人工核酸の細胞内輸送

疾患モデルマウス

核酸医薬の開発は、佐々木 (九大院薬)、永次 (東北大多元研)、新藤グループ (九大先導研) が共同で分担し、尿病関連遺伝子を標的化するインテリジェント人工核酸の合成、非細胞、細胞系試験に

よる機能評価を担当する。原島グループ (北大院薬) との共同でナノ輸送デバイスへの搭載、野村グループ (九大病院) との共同での疾患モデル動物での機能検証実験へと展開する。

体内輸送システムの開発は原島グループ (北大院薬) が担当し、高い肝臓指向性をもつエンベロープ型ナノ輸送システムを用いて核酸医薬の治療効果を検証する。野村グループ (九大病院) は糖尿病発症モデルマウスを用いたナノ分子標的薬の治療効果の検証を担当する。さらに新たに作成した遺伝子操作マウスに対してナノ分子標的薬を用いることによって発症における遺伝子の役割を解明し、治療に最適な標的を決定する。

【期待される成果と意義】

本研究では、疾患関連 RNA を分子標的とするインテリジェント核酸医薬を臓器標的性を持つエンベロープ型ナノ輸送システムに搭載して、疾患モデル動物で検証を行い、ナノ分子標的薬の創製を目指す。具体的には2型糖尿病遺伝子を標的とすることにより糖尿病に対するナノ分子標的薬の基盤が構築されることが期待される。さらに複数遺伝子の標的化が実現されれば、多因子疾患に対するマルチ標的薬の新しい展開の可能性が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ali M. M., Oishi M., Nagatsugi F., Mori K., Nagasaki Y., Kataoka K., Sasaki S., Intracellular Ability of an Inducible Alkylation System to Exhibit Antisense Effects with Greater Potency and Selectivity, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 3136-3140 (2006).
- A. El-Sayed, IA. Khalil, K. Kogure, S. Futaki, H. Harashima, Octaarginine- and octalysine-modified nanoparticles have different modes of endosomal escape. *J Biol Chem.* **283**, 23450-61 (2008).
- Goto Y, Nomura M, Tanaka K, Kondo A, Morinaga H, Okabe T, Yanase T, Nawata H, Takayanagi R, Li E. Genetic interactions between activin type IIB receptor and Smad2 genes in asymmetrical patterning of the thoracic organs and the development of pancreas islets. *Dev Dyn* **236**, 2865-74 (2007).

【研究期間と研究経費】

平成21年度－25年度

159,300千円

ホームページ等

<http://bioorg.phar.kyushu-u.ac.jp/>

e-mail:sasaki@phar.kyushu-u.ac.jp