

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学 I)



研究課題名 MEND で拓く遺伝子治療への道：遺伝子の運び屋から ナノマシンへ

北海道大学・大学院薬学研究院・教授 はらしま ひでよし
原島 秀吉

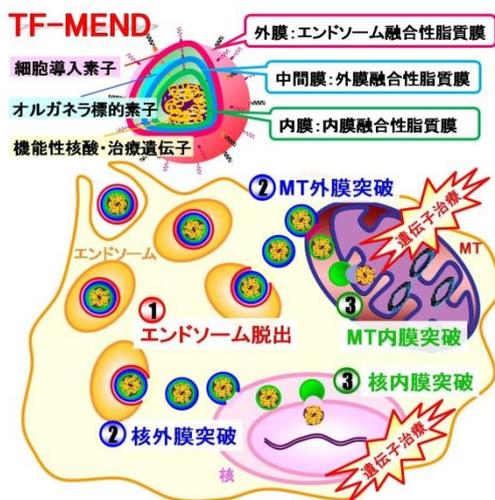
研究分野：医歯薬学

キーワード：ドラッグデリバリー

【研究の背景・目的】

本研究は、「遺伝子の運び屋」という従来の遺伝子デリバリーの守備範囲を超えて、細胞内オルガネラに到達し、さらに、遺伝子発現あるいは遺伝子修復という高度な機能を発現できるシステム、いわば「ナノマシン」とも言うべき革新的ナノデバイスを構築し、次世代医薬として期待される核酸医薬を先導する基盤技術を創製することを目的とする。

本研究は、TF-MEND(Triple Fusion-Multifunctional Envelope-type Nano Device)の構築及び機能性核酸の設計・評価によりナノマシンの原型を構築し(中間評価まで)、後半は核とミトコンドリア(MT)へ特化したナノマシンへと機能拡張を図る。5年間で核内およびMT内へ効率的・選択的に機能性核酸を送達し、かつ、遺伝子発現・遺伝子修復を可能とする日本発で世界初の革新的技術確立する。



【研究の方法】

本研究は、1) TF-MEND の構築、2) 機能性核酸の設計・評価、3) 核内コミュニティ形成型ナノマシンの創製、及び4) 変異MTを治療するナノマシンの創製、からなる。平成22年度は、TF-MEND の構築について、革新的 packaging 法の確立、核送達の最適化、MT送達の最適化、を並行して進める。平成23年度には機能性核酸の設計と評価を行い、中間評価の目標を「機能性核酸搭載型 TF-MEND の構築」に設定する。後半は、核内コミュニティ形成型ナノマシンの創製及び変異

MT を治療するナノマシンの創製を平行して推進する。

【期待される成果と意義】

本研究で構築するトリプルフュージョン型 MEND (TF-MEND) は、これまで我々が開発してきた MEND、T-MEND あるいは MITO-Porter などが有する律速段階を克服し、細胞内交通を制御するシステムとして世界最高性能の革新的技術である。さらに、本研究では、TF-MEND に遺伝子発現の制御機能あるいは遺伝子修復能を付与することで、「遺伝子の運び屋」の枠を超えて細胞の機能を制御しうるナノマシンへと進化させる点に高い独創性と革新性がある。また、MT への遺伝子デリバリーは世界的に見ても未踏の領域であり、我々がリーダーシップを取っている点に大きな意義がある。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. H. Akita, A. Kudo, A. Minoura, M. Yamaguchi, I. A Khalil, R. Moriguchi, T. Masuda, R. Danev, K. Nagayama, K. Kogure and H. Harashima. Multi-layered nano particles for penetrating the endosome and nuclear membrane via a step-wise membrane fusion process. *Biomaterials* 30(15): 2940-9 (2009).
2. Y. Yamada, H. Akita, H. Kamiya, K. Kogure, T. Yamamoto, Y. Shinohara, K. Yamashita, H. Kobayashi, H. Kikuchi, H. Harashima. MITO-Porter: A liposome-based carrier system for delivery of macromolecules into mitochondria via membrane fusion. *Biochim. Biophys. Acta* 1778(2): 423-32 (2008).

【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度
166,700千円

【ホームページ等】

<http://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakusetu/index.html>