

## 遺伝子治療・核酸医薬品開発における DDS 技術

向井 英史,<sup>\*,a</sup> 衛藤 佑介<sup>b</sup>

## DDS Technology for Development of Gene Therapy and Nucleic Acid Drug

Hidefumi MUKAI<sup>\*,a</sup> and Yusuke ETO<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, 46-29 Yoshida Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan, and <sup>b</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 1-6 Yamada-oka Suita City 565-0871, Japan

ポストゲノム時代に入り、薬物療法の開発戦略が大きく変化している。ヒトゲノム配列解読完了と DNA マイクロアレイ技術の発達に伴い可能になった遺伝子発現の網羅的解析や、高分解能質量分析装置開発が可能にしたプロテオーム解析、バイオイメーキングを利用した生体分子間相互作用解析・生体分子機能解析等により、様々な疾患の遺伝子レベル・分子レベルでの機構解明が進み、得られた情報に基づく論理的な治療法開発に移行した。こうした潮流の中で、タンパク質、抗体、遺伝子、核酸、あるいは細胞が医薬品として可能性を期待され始め、大量合成・大量精製技術の確立と相まって現実のものとなりつつある。特に、このシンポジウムで取り上げる、遺伝子、核酸は生体において主にタンパク質合成段階を制御する物質であり、革新的薬物療法に大きな可能性を秘め、遺伝子治療や核酸医薬品開発が展開されている。

現在の遺伝子治療は、生体に発現ベクターを導入して外来遺伝子を発現させ、治療を行う戦略であり、1990 年のアデノシンデアミナーゼ欠損症患者に対する世界初の遺伝子治療を皮切りに、がん、循環器病、単一遺伝子疾患、感染症等、多様な疾患を対象として、220 種類以上の遺伝子を用い、1300 を超える臨床試験が進められた。<sup>1)</sup>しかし、明確な有効性が証明された例は多くなく、また、代表的なウイルスベクターであるリコンビナントアデノウイルス、

並びに、レトロウイルスを用いた遺伝子治療において死亡例が報告される等、<sup>2,3)</sup>副作用の懸念もあり、臨床試験は思うように進んでいない。実際、統計データによると、多くの臨床試験は第 I-II 相に留まっており、また、新規に実施が承認された臨床試験数は 1999 年から伸び悩んでいる。<sup>1)</sup>

遺伝子治療において、有効な治療効果が得られない主たる原因の 1 つとして、導入遺伝子発現ベクターの体内動態に関する問題が挙げられる。負電荷を帯びたデオキシリボ核酸である遺伝子発現ベクターは、細胞膜透過性及び標的指向性が乏しく、薬理効果発現に投与後の体内動態制御が必須なため、遺伝子治療実現に対し、DDS 技術革新が必要不可欠である。現在の臨床試験は、*ex vivo* 法、又は、がん組織への局所注入や筋肉内注入等を用いたプロトコルに限られているが、近年、遺伝子導入技術、導入経路の多様化、並びに、効率改善が進み、平行して導入技術に由来する副作用の軽減戦略も報告されており、今後さらなる導入技術に関する情報の蓄積、加えて、各対象疾患に対する最適化により、多様な疾患の遺伝子治療実現につながるものと期待される。

一方、アンチセンスオリゴヌクレオチド、デコイ DNA、siRNA、アプタマー等の核酸医薬品は、遺伝子の転写・翻訳過程制御やタンパク質との結合を作用機構とするため、遺伝子治療で懸念されている倫理的問題はなく、活発に研究開発が展開されている。米国国立衛生研究所が開設しているホームページ (<http://clinicaltrials.gov/>) によると、がん等を対象疾患に、世界で既に約 100 の臨床試験が行われており、1998 年にはエイズ患者のサイトメガロ

<sup>a</sup>京都大学大学院薬学研究科薬品動態制御学分野 (〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 46-29), <sup>b</sup>大阪大学大学院薬学研究科薬剤学分野 (〒565-0871 吹田市山田丘 1-6)

\*e-mail: [hidefumi@mukai.mbox.media.kyoto-u.ac.jp](mailto:hidefumi@mukai.mbox.media.kyoto-u.ac.jp)

日本薬学会第 128 年会シンポジウム GS3 序文

ウイルス性網膜炎に対するアンチセンス RNA 医薬品である Vitravene が, 2004 年には血管新生加齢性黄斑変性症に対する RNA アプタマー医薬品である Macugen が承認されている。一方, 全身投与における体内動態制御の必要性は遺伝子発現ベクターの場合と同様であり, 今後, 多様な臓器・組織を標的とする核酸 DDS 技術の適用により, 対象疾患の拡大が望まれる。さらに疾患関連遺伝子の情報を医療応用へつなげる過程では, 個体レベルでの遺伝子機能解析, 疾患モデル構築, 遺伝子治療・核酸医薬品開発の戦略検証等, 一連の基礎医学研究が必要であり, 核酸 DDS 技術はこれらの場面で汎用される重要な基盤技術である。

以上, 多様な遺伝子・核酸 DDS 技術の蓄積, 並びに, 1) 各疾患の病態時における臓器・組織構造, 2) 遺伝子・核酸導入標的細胞, 3) 外来遺伝子産物であるタンパク質や核酸医薬品標的分子の動態学的特性等を包括的に捉えた研究展開は, 遺伝子治療・

核酸医薬品の適用範囲拡大に貢献するものと考えられる。

#### REFERENCES

- 1) Edelstein M. L., Abedi M. R., Wixon J., *J. Gene Med.*, **9**, 833–842 (2007).
- 2) Marshall E., *Science*, **286**, 2244–2245 (1999).
- 3) Hacein-Bey-Abina S., Von Kalle C., Schmidt M., McCormack M.P., Wulffraat N., Leboulch P., Lim A., Osborne C. S., Pawliuk R., Morillon E., Sorensen R., Forster A., Fraser P., Cohen J.I., de Saint Basile G., Alexander I., Wintergerst U., Frebourg T., Aurias A., Stoppa-Lyonnet D., Romana S., Radford-Weiss I., Gross F., Valensi F., Delabesse E., Macintyre E., Sigaux F., Soulier J., Leiva L. E., Wissler M., Prinz C., Rabbitts T. H., Le Deist F., Fischer A., Cavazzana-Calvo M., *Science*, **302**, 415–419 (2003).