

**【目的】** 特定の遺伝子を標的細胞に移入する遺伝子治療や、特定の遺伝子の発現を抑制する核酸治療（アンチセンス核酸や short interference RNA : siRNA など）は、個別化医療や癌免疫治療を実現するための有力な技術になると期待される。遺伝子や核酸を『くすり』として実用化するためには、標的となる疾患臓器に届くだけでなく、細胞内の特定の細胞内小器官まで分子を送達するためのナノサイズに制御された『ドラッグ・デリバリー・システム (DDS)』の開発が不可欠である。本研究では、我々が独自に開発したナノ材料である細胞内環境応答性脂質様物質 (SS-cleavable and pH-Activated and Lipid-like Materials : ssPalm) を進化させ、下記の3つの基盤技術の開発を目指した。

1. 癌抗原特異的な細胞傷害性 T 細胞を活性化する DNA/RNA ワクチン・アジュバント開発
2. 個別化医療を実現する免疫を活性化しにくい *in vivo* 核酸導入技術の開発
3. 安価な抗炎症薬の送達により抑制的な腫瘍内免疫環境を『リセット』する癌治療戦略の確立

**【方法】** ssPalm は、2本の脂溶性足場を有する脂質様材料であるが、その親水性基には、エンドソーム内の酸性環境に反応してプロトン化を受けて正に帯電しうる第三級アミン構造と、細胞質内の還元環境に反応して切断されるジスルフィド結合を有する。本研究では、これらのユニットのうち、脂溶性足場に改良を加えながら、免疫を活性化する粒子と抗炎症性の粒子の開発を進めた。また、親水性基と親油基の間のリンカーについても改良した。

**【結果】** ビタミンEを足場とした ssPalmE 粒子において、核酸と組み合わせた際に高い免疫活性化が認められた。本粒子に抗原をコードした DNA や mRNA を搭載することにより、抗原特異的な細胞傷害性 T 細胞の活性化が認められた。一方、潰瘍性大腸炎モデルを用いた検討により、オレイン酸を足場とした ssPalmO において、抗炎症性の効果が認められた。そこで、蛋白の補充あるいは、特定の遺伝子をノックダウンするための静脈内投与型 mRNA/siRNA キャリアを開発すべく、ssPalmO の分子改良をおこなった。細胞内の還元環境に反応して酸性されるチオール基が反応しうるリンカーを ssPalmO 分子内に組み込んだ結果、さらに ssPalm 分子の自己分解性が向上し、肝臓における mRNA および siRNA の導入効率が劇的に改善した。さらに、ssPalm の低分子キャリアとしての有用性を検証すべく、抗炎症薬を搭載した ssPalm 粒子を開発した。本粒子を静脈内投与した場合、抗腫瘍効果が認められた。

細胞内環境応答性脂質様材料 (ssPalm) の構造と概念

