

高効率かつ低毒性を両立する キャリアフリー核酸DDSS技術

東京理科大学 教養教育研究院 葛飾キャンパス教養部
教授 秋山 好嗣

2025年11月11日

本発表の概要

核酸ブラシ構造をの特異物性を利用したキャリアフリーDDS製剤の開発

特徴

- 水溶性の増大・生理的塩濃度下で高いコロイド分散性
- 酵素分解の抑制
- 細胞取り込み効率の改善
- 低い免疫原性

秋山好嗣, 菊池明彦, 他特許 第7178692号, 2022
秋山好嗣, 菊池明彦 他, 特許 第7345167号, 2023
秋山好嗣, 有村源一郎, 他, 特願073950, 2024

核酸医薬密生型キャリアフリーナノDDS製剤の創製

低分子医薬と核酸医薬のみでナノ構造体を作製する

- キャリア毒性の根本解決
- 薬物担持率100 %
- 酵素分解の回避
- 薬剤耐性の克服
- GMP製造

秋山好嗣, 上村真生他, 特願087548, 2025

創薬モダリティとしての核酸医薬

核酸医薬の特徴：

化学合成された短い核酸が遺伝子発現に直接作用し、多様な作用機序をもつ創薬モダリティのひとつである。

RNAと相補的に結合して機能する代表的モダリティ：

- アンチセンス
- siRNA
- miRNA など

核酸医薬は、低分子医薬や抗体医薬に続く創薬モダリティである

従来技術とその問題点

従来技術：

薬物動態および細胞内動態の効果的な制御が不可欠である。これらの制限を克服するために、核酸の化学修飾や生体適合性の高い薬物運搬体（キャリア）の開発が行われている。

おもな問題点：

- 血流中でのヌクレアーゼ分解の抑制
- 濾過による腎クリアランスの回避
- 低い細胞内取り込み効率
- 免疫原性応答の低減

FDAで承認されているsiRNA治療薬はまだ10品目に満たないため
より効果的な体内送達技術の開発が求められる

核酸デリバリーのためのナノメディシン

ナノDDS（ナノメディシン）の分野では、遺伝子デリバリーのツールとして「脂質ナノ粒子」がすでに実用化されており、優れた実績をもつ

ナノメディシンの利点：

- 薬物の安定性や溶解性の向上
- 薬物の体内動態（ADME）の制御
- 標的組織への選択的送達
- 副作用の低減

従来の低分子医薬やバイオ医薬では困難であった精密な薬物送達や持続的治療効果の実現が期待できる

核酸密生型ナノ構造体とは？

核酸密生型ナノ構造体：粒子表層部が核酸(DNAやRNA)で密生層を形成した三次元構造体

均一溶媒系の核酸には見られないユニークな
特徴を持つ



ブラシ状に密生する核酸構造由来の界面
特性に起因

(局所的な電荷密度と塩濃度の増大)

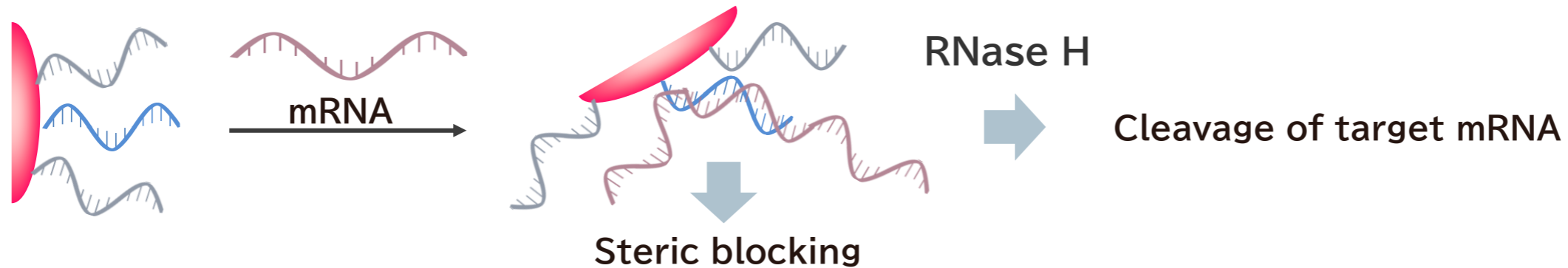
特徴

- 水溶性の増大および生理的塩濃度下で高いコロイド分散性
- 酵素分解の抑制
- 細胞取り込み効率の改善
- 低い免疫原生
- 核酸医薬の高い担持数

核酸密生型ナノ構造体はカチオン性脂質や高分子を必要とせず、さまざまな疾患治療のための遺伝子制御を可能にする

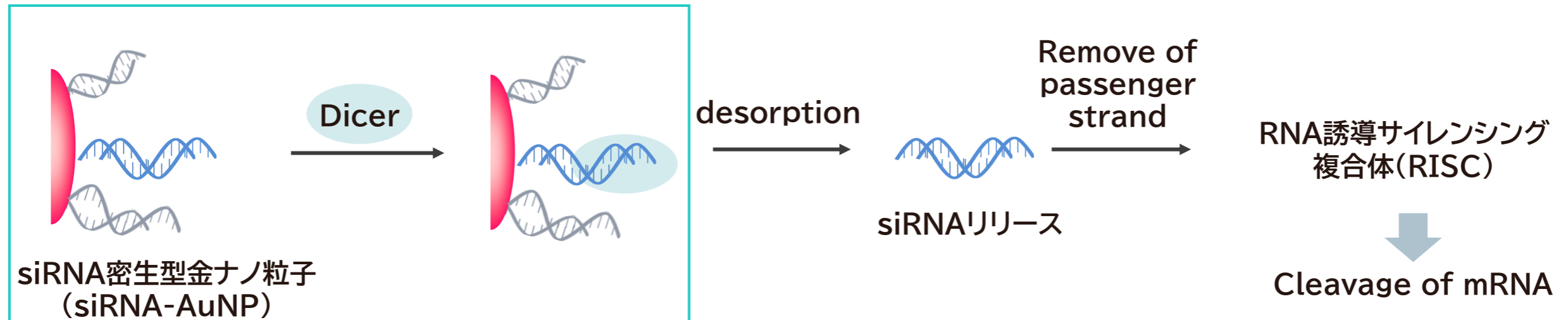
核酸密生粒子の遺伝子サイレンシング機構

アンチセンス医薬



siRNA

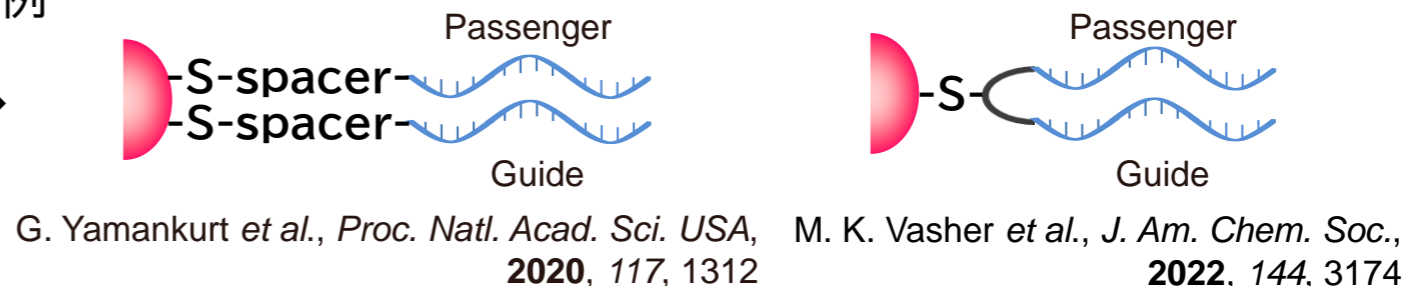
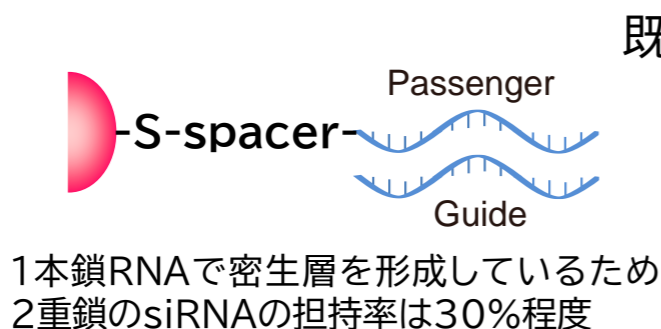
ナノ粒子上で密生層を形成しているsiRNAがDicerにより切断される



ナノ医薬としての核酸密生粒子の課題

懸念事項:

- ☑ ナノ粒子上のsiRNA(2重鎖)の低い担持率がサイレンシング効果に影響する



- 核酸医薬密生層の存在がDicerやRNase Hのナノ粒子へのアクセスに立体的な障害をもたらす
- 核酸密生ナノ粒子の細胞内エンドソームから細胞質への移行効率がひくい

核酸密生型金ナノ粒子の臨床応用には細胞内で効率的な核酸リリースを可能にする構造設計が求められる

酸応答性核酸密生型金ナノ粒子の精密設計

エンドソーム内pH環境(pH4~5)で、核酸密生型金ナノ粒子からのDNAの選択的リリースを可能にするナノ構造体を設計した

- シッフ塩基を介して核酸医薬からなる密生型金ナノ粒子を作製した
- *in vitro*試験において、中性条件では安定であり、弱酸性条件下で核酸の選択的リリースを実証した
- HeLa細胞内観察により、細胞質への核酸放出が観察された
- シッフ塩基を介して siRNA を搭載したナノ粒子は、非シッフ結合型ナノ粒子と比較して *EGFR* 遺伝子のノックダウン効率が高かった。

従来のDDSで期待される利点(溶解性・血中滞留性・腫瘍集積性)に加えて、**核酸密生層による酵素分解の回避および細胞質への効率的な核酸デリバリーを可能にする**

核酸密生型構造体の内核ナノ材料

核酸密生層の特異物性は、内核ナノ材料に依存しない利点がある

Core materials	Properties	References
Au	Plasmonics	C. A. Mirkin, <i>et al.</i> , <i>Nature</i> , 1996 , 382, 607
Ag	Plasmonics	J. S. Lee, <i>et al.</i> , <i>Nano Lett.</i> , 2007 , 7, 2112
Fe ₃ O ₄	Magnetism	J. I. Cutler, <i>et al.</i> , <i>Nano Lett.</i> , 2010 , 10, 1477
Liposome	Biocompatibility/ Biodegradability	R. J. Banga, <i>et al.</i> , <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 2014 , 136, 9866
Poly(<i>N</i> -isopropyl- acrylamide)	Thermal responsibility	D. Umeno, <i>et al.</i> , <i>Anal. Sci.</i> 1997 , 13, 553
Poly(lactic-co- glycolic acid)	Biocompatibility/ Biodegradability	S. Zhu, <i>et al.</i> , <i>Adv. Mater.</i> 2018 , 30, 1707113
Protein	Biocompatibility/ Biofunctionality	D. Samanta, <i>et al.</i> , <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2020 , 142, 13350

核酸密生型キャリアフリーDDS

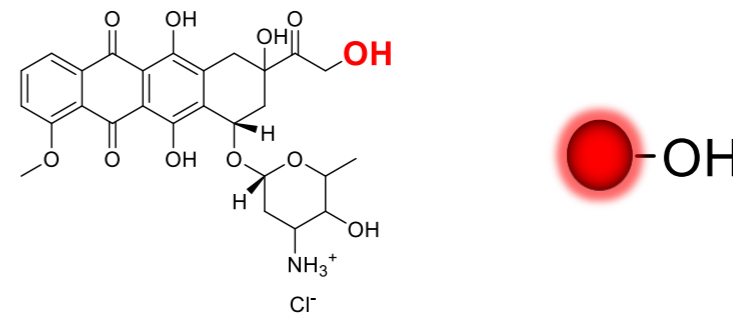
異種医薬品のみでナノ粒子を作製する

- 核酸医薬



+

- 低分子医薬
(ドキソルビシン, DOX)



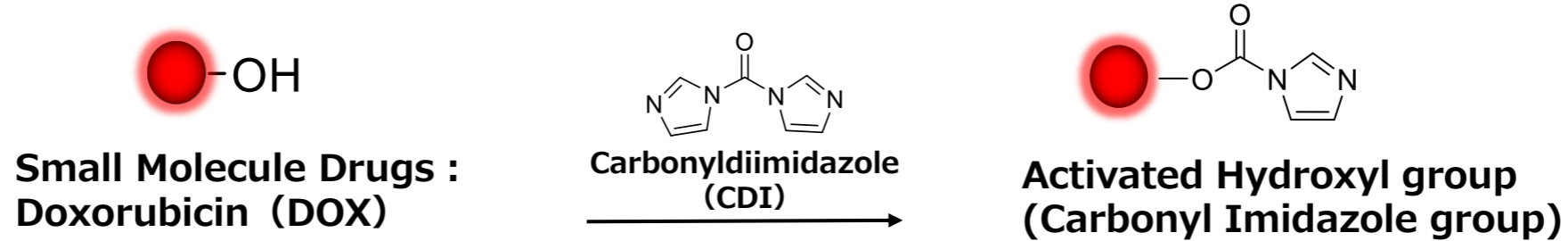
核酸医薬と低分子医薬で形成させた核酸密生型キャリアフリーDDS製剤の作製

- キャリア毒性の根本解決
- 薬物担持率100 %
- 酵素分解の回避

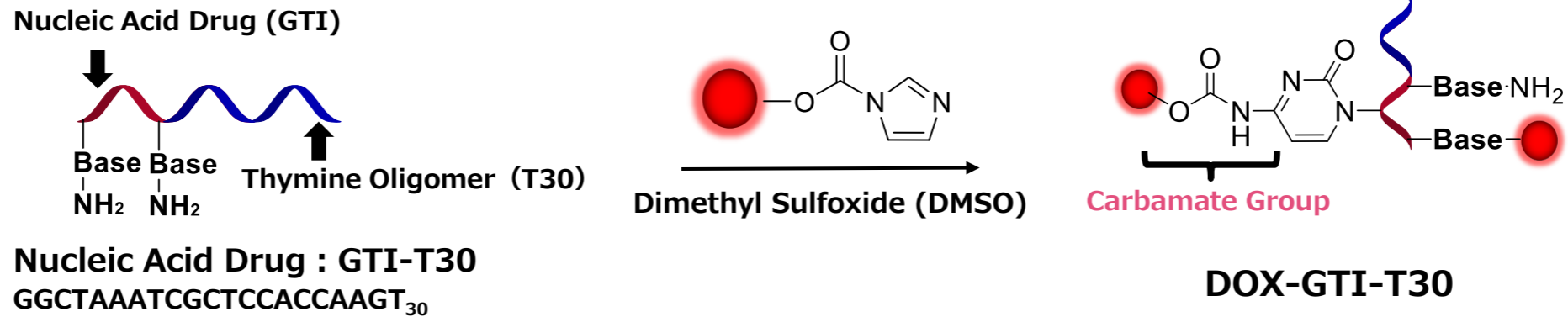
- 薬剤耐性の克服
- GMP製造

キャリアフリー-DDS製剤の構造設計

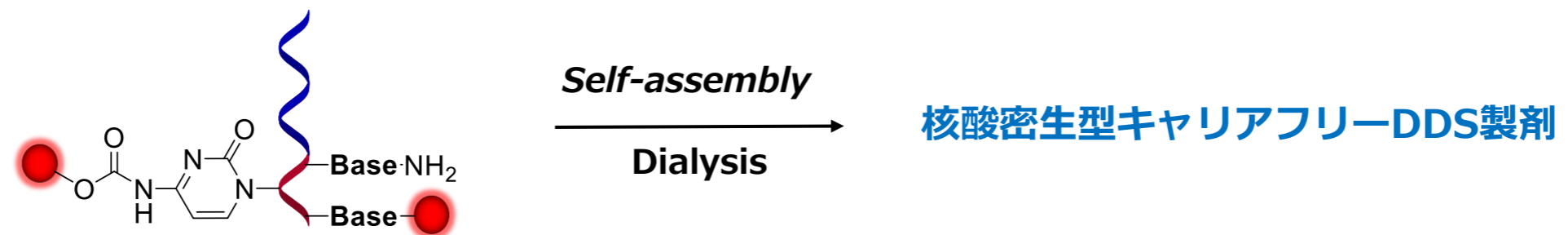
Step 1 - 1級水酸基を活性化したDOX-CIの合成



Step 2 - 核酸塩基を薬剤修飾部位としたDOX-GTI-T30の合成

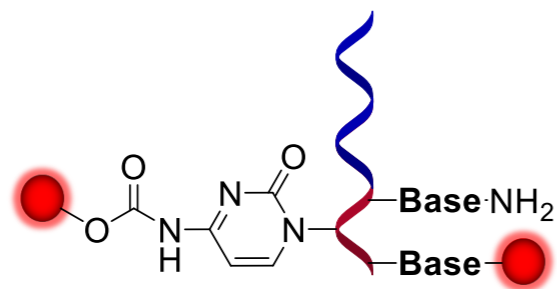


Step 3 - DOX-GTI-T30のナノ構造体を作製



DOX-核酸コンジュゲートの自己組織化

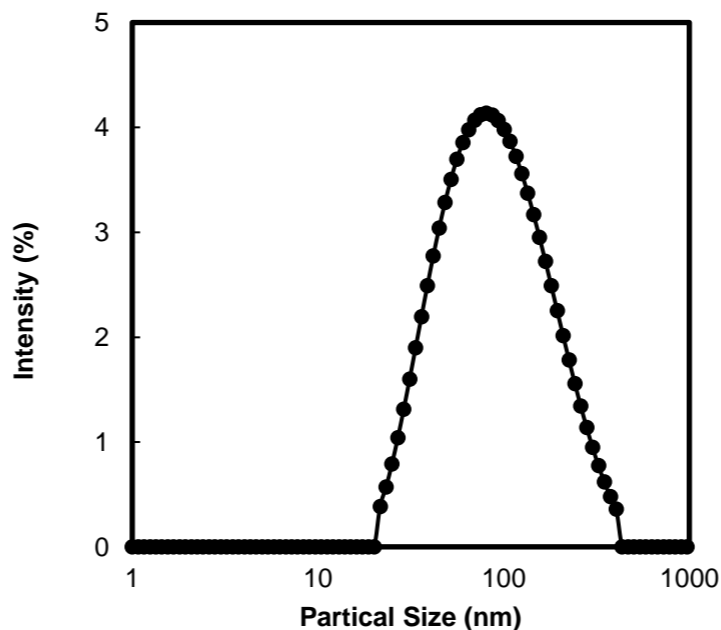
STEP3



Self-assembly
Dialysis

核酸密生型キャリアフリー
DDS製剤

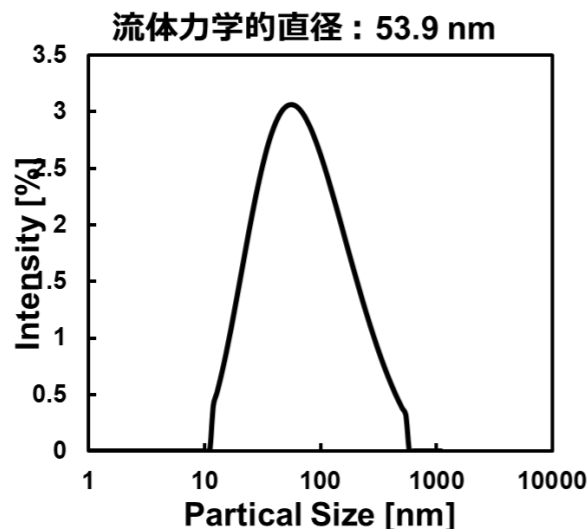
動的光散乱 (DLS) 測定



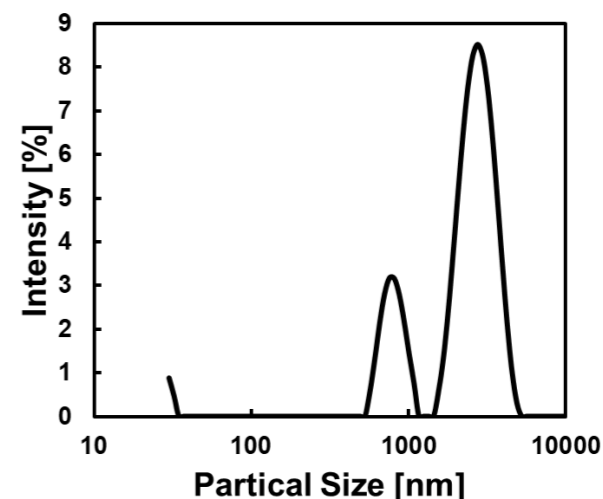
低分子医薬品と核酸のみからナノ構造体を作製することができた

DOX-核酸ナノ構造体の崩壊試験

動的光散乱測定



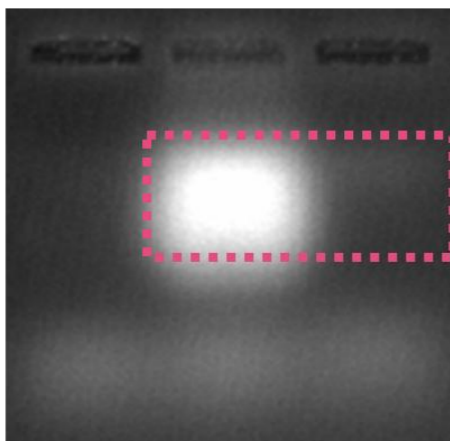
PB (10 mM), pH 7.2
37 °C, 3 days



アガロースゲルの電気泳動評価

DNA

Only pH 8.0 7.4



生理的環境

(pH 7.4, 37 °C , 5 days)

生理的環境下、ナノ構造体
(DOX-GTI-T30) の崩壊
が示唆された

新技術の特徴と用途

本技術は、天然型配列を有する核酸医薬を高効率かつ低毒性で細胞内に導入するキャリアフリーDDS製剤の製造方法に関するものである

- 核酸医薬デリバリー
- ナノワクチン
- 遺伝子編集技術を用いた作物の機能改良

想定される用途

- 核酸医薬デリバリー
- ナノワクチン
- 遺伝子編集技術を用いた作物の機能改良

実用化に向けた課題

- 多様なターゲット医薬への展開と実施例の拡充
- 臨床応用を見据えたGMPグレードでの試作と製造検討
- 医療・診断を超えた異分野アプリケーションの拡大

企業への期待

- *in vivo*データの取得への協力を希望
- 具体的なターゲット医薬によるキャリアフリーDDS製剤の作製を共同研究として実施してくださる企業
- 貴社技術の発展を目的とした共同研究を希望

企業への貢献、PRポイント

当技術は、核酸医薬と低分子医薬を融合した基盤材料であり、共同開発や新規の応用展開に大きく貢献します

〔技術概要〕

- 核酸医薬と低分子医薬を融合したナノ粒子プラットフォームです
- 希少疾患を含む幅広い疾患領域に応用が可能です
- 各企業の独自技術との高い親和性により、多様な展開が期待できます

〔導入支援〕

- 有機・高分子合成に関連した技術指導を実施します
- フィージビリティ・スタディの技術支援を提供します
- 技術導入時に必要な追加実験を担当し、円滑な技術移転をサポートします

本技術に関する知的財産権

- | | |
|---------|---|
| ● 発明の名称 | : 薬理活性化合物－核酸医薬コンジュゲート、薬理活性化合物－核酸医薬コンジュゲートの凝集粒子、及び凝集粒子の製造方法 |
| ● 出願番号 | : 特願2025-087458 |
| ● 出願人 | : 東京理科大学 |
| ● 発明者 | : 秋山好嗣、上村真生、橋本海音、和田壮太 |
| ● 発明の名称 | : 核酸固定化金ナノ粒子、及びその製造方法 |
| ● 出願番号 | : 特願2024-073950 |
| ● 出願人 | : 東京理科大学 |
| ● 発明者 | : 秋山好嗣、有村源一郎、児玉由紀子、高橋花音、星野稜介 |
| ● 発明の名称 | : ポリ（カルバメート）－核酸医薬コンジュゲート、ポリ（カルバメート）核酸医薬コンジュゲートの凝集粒子、及び凝集粒子の製造方法 |
| ● 特許番号 | : 第7345167号 |
| ● 出願人 | : 東京理科大学 |
| ● 発明者 | : 秋山好嗣、菊池明彦、河出茉実、福本汐音、木村和徳 |

お問い合わせ先

東京理科大学 産学連携機構

T E L 0 3 – 5 2 2 8 – 7 4 4 0

e-mail shinsei_kenkyu@admin.tus.ac.jp