

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	ナノ粒子受容体分子を標的とした mRNA デリバリーシステムの開発				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩
	研究分担者	所属・職名	金沢大学附属病院地域医療教育センター・特任教授	氏名	島上 哲朗
		所属・職名	広島国際大学 薬学部・教授	氏名	池田 潔
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩

講演題目	新規脂質ナノ粒子を用いた mRNA デリバリーシステムの開発
------	--------------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望

近年、免疫応答や免疫寛容における CD169 (sialoadhesin, sialic acid binding Ig-like lectin 1) 陽性マクロファージの役割の解明が進み、多くの興味深い知見が蓄積されている。CD169 は、シアル酸含有糖鎖を特異的に認識する分子であり、マクロファージがエクソソームを捕獲する際には受容体として機能することが報告されている。CD169 陽性マクロファージは、病原体やエクソソーム抗原などを認識して細胞内に取り込み、炎症や免疫応答を惹起する。この免疫応答は、がんや炎症性腸疾患など、様々な疾病の病態に関与することが示唆されている。そこで我々は、CD169 陽性マクロファージによる物質輸送システムを探求し、このシステムを応用した mRNA デリバリーシステムを構築することで、画期的な mRNA 医薬を開発できるとの着想に至った。本研究の遂行により、CD169 陽性マクロファージの関与が知られる悪性腫瘍等、様々な疾患に対する mRNA 医薬の創製に繋がることが期待される。

本年度は、CD169 を特異的に認識する脂質ナノ粒子 (lipid nanoparticle: LNP) の開発を目的とし、CD169 に結合性を示す α 2,3-シアル酸の脂質誘導体の設計、合成と mRNA デリバリーのための LNP の開発を行った。本研究では、生体適合性の高い基材であるペプチドを基盤とした新規 pH 応答性脂質誘導体 (Lipid P、構造は非開示) を設計、合成し、LNP の開発に応用した。Lipid P、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロールがそれぞれ 45/10/45 (モル比) となるように調製した混合脂質-エタノール溶液と mRNA-クエン酸水溶液を、マイクロ流体デバイス内で急速混合することで、LNP を調製した。本研究で開発した LNP は、従来のイオン化脂質を含有する LNP とは異なり、その処方にポリエチレングリコール脂質を含まずとも分散性の高い安定な粒子を形成することが明らかになった。LNP の粒子径は、100 nm 程度で高い均一性があり、また mRNA の封入率は 95%以上であった。LNP の mRNA 導入効率を明らかにするため、ヒト胎児腎細胞株 (HEK293T) にルシフェラーゼの mRNA を封入した LNP を添加し、発光強度を指標にタンパク質発現を評価した。その結果、LNP は、従来技術と比較して有意に高いタンパク質発現効果を示した。LNP の有用性を *in vivo* で評価するため、ルシフェラーゼの mRNA を封入した LNP をマウスの筋肉内に投与し、*in vivo* イメージングシステムを用いて生体内におけるタンパク質発現を評価した。ルシフェラーゼの発現を経時的に測定し、LNP が *in vivo* における mRNA デリバリーにも有用であることを明らかにした。以上の結果より、本年度に開発した LNP に α 2,3-シアル酸の脂質誘導体を修飾して細胞選択性を付与することにより、CD169 陽性マクロファージへの mRNA デリバリーが可能になることが期待される。