

研究区分	教員特別研究推進（地域振興）
------	----------------

研 究 テーマ	独創的 LNP 技術を用いた mRNA 抗がん剤の研究開発				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩
	研究協力者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	小出 裕之
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	米澤 正
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	疋田 智也
		所属・職名	薬学部・客員教授	氏名	池田 潔
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩

講演題目
独創的 LNP 技術を用いた mRNA 抗がん剤の研究開発
研究の目的、成果及び今後の展望
脂質ナノ粒子（LNP）技術は、世界初の siRNA 薬や mRNA ワクチンの誕生に大きく貢献した。一方で、mRNA/LNP 製剤を様々な疾患に広く応用展開するためには、炎症反応などの副反応を抑える技術が必要である。本研究では、これらの課題を解決するため、RNA 創薬シーズの用途に応じて安全に適切な効果をもたらす、独創的 LNP 技術の研究開発に取り組んだ。 LNP の性能は、構成脂質の一つであるイオン化脂質に依存している。一方で、イオン化脂質は中性 pH において疎水性が高く、一般にポリエチレングリコール（Polyethylene glycol: PEG）脂質を修飾することで粒子の分散性を保っている。しかし、筋肉内投与後、イオン化脂質は炎症、PEG 脂質は過敏症の発生に関与する可能性が報告されている。そのため、より安全性が高い LNP の開発が求められている。 本研究では、リン脂質様電荷反転型脂質誘導体 2-[2-[(dimethylamino)ethyl]methylamino]ethyl-1,2-dioleoyl-1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphate（DOP-TMDEDA、以下 TM）を合成した。従来のイオン化脂質は、生理条件下において中性電荷を示すのに対し、TM は負電荷を示す。そのため、TM を用いた LNP（TMLNP）は静電的斥力により高い分散性を有する。そこで TM を用いて、PEG フリー、かつ生体適合性の高い LNP の開発を試みた。TM を含む混合脂質溶液と mRNA 溶液を急速混合することで TM LNP を調製した。物性評価の結果から、PEG 脂質を用いずとも均一で、中性 pH 条件で負電荷を示す粒子が得られた。LNP をマウスに筋肉内投与し、投与局所と血清中における炎症性サイトカイン量を測定したところ、TMLNP は既存 LNP と比べて炎症性が低いことが示唆された。ルシフェラーゼ mRNA を内封した LNP をマウスに筋肉内投与したところ、PEG-free TMLNP 投与群は、PEG 修飾 TMLNP 投与群と同程度の発光を示した。PEG-free TMLNP 投与群では PEG 修飾 TMLNP 投与群で観察された肝臓での発光が弱く、両者の LNP の体内分布の差異が示唆された。そこで、PEG-free/ PEG 修飾 TMLNP を放射標識し体内分布を検討したところ、PEG-free TMLNP 投与群の方が投与部位での分布が高く、肝臓への分布が抑えられていた。非標的組織への移行が低い特徴を活かし、IL-12 mRNA を内封した PEG-free TMLNP の腫瘍内投与による抗腫瘍効果を評価した。その結果、PEG 修飾の有無に関わらず、同等の腫瘍抑制効果が確認された。以上の結果から、TM を用いて調製した PEG-free LNP は、より安全な mRNA 送達キャリアとして有用であることが示唆された。