

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

研 究 テーマ	高度化 LNP 技術を用いたがん mRNA ワクチンの創製				
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	静岡がんセンター・所長	氏名	秋山 靖人
		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
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩

講演題目
高度化 LNP 技術を用いたがん mRNA ワクチンの創製
研究の目的、成果及び今後の展望
脂質ナノ粒子（lipid nanoparticle: LNP）技術は、mRNAの安定性、体内動態、導入効率、および薬理効果を決定づける重要な製剤技術であり、mRNA医薬の発展の鍵を握っている。一般にLNPの構成脂質には、核酸の保持、細胞内への移行、エンドソームからの脱出に欠かせないpH応答性の脂質が含まれる。実用化に至ったpH応答性脂質は、酸性条件下でのみイオン化しカチオン性を示すことから、イオン化脂質と呼ばれる。一方、我々はイオン化脂質とは異なる特長を有する様々なpH応答性脂質を設計、合成し、独自のLNP技術を創出してmRNA創薬に関する研究成果を挙げてきた。本研究では、安全性が高いがんmRNAワクチンを開発することを目的とし、生体分子を基盤に設計したLNPに関する基礎研究を実施した。 本研究では、LNPの忍容性向上を目的として、生体を構成するアミノ酸であるグルタミン酸およびアルギニンを極性頭部に導入した新規ジペプチド脂質（DPL: dipeptide-conjugated lipids）を設計した。DPLはエンドソーム内の弱酸性環境において正電荷を帯びることで、効率的なmRNA放出を可能にする。本研究では、DPLを用いて作製したLNP（DPL-LNP）のmRNAがんワクチンの送達キャリアとしての有用性を明らかにするため、既承認mRNAワクチンのLNPであるSM-102-LNPを対照とし、mRNA/LNPの安全性、抗腫瘍効果、および作用機序について検討した。 mRNA/LNPの炎症性の指標として炎症性サイトカイン産生量を評価した。C57/BL6JマウスにmRNA/LNPを筋肉内投与後、投与部位の筋組織と血清を採取しフローサイトメトリーを用いたマルチプレックスアッセイにより測定した。DPL-LNP投与群では、SM-102-LNP投与群と比較して有意に低い炎症性サイトカインIL-6、MCP-1、IL-1βの産生量を示し、高い安全性が示唆された。次にオボアルブミン（OVA）発現マウスリンパ腫細胞E.G7 OVA細胞を移植したマウスを用いて、mRNA/LNPの抗腫瘍効果を評価した。OVAをコードするmRNAを封入したDPL-LNPを担がんモデルマウスに筋肉内投与したところ、予防および治療の両評価において、DPL-LNPは、SM-102-LNPと同等以上の顕著な腫瘍増殖抑制効果を示した。mRNA/LNP筋肉内投与時の免疫応答について検討したところ、抗原特異的な抗体産生および細胞傷害性T細胞応答が示され、体液性および細胞性免疫の双方が誘導されることが明らかになった。 以上の結果より、DPL-LNPは、抗原特異的な抗腫瘍免疫を効果的に誘導し、既存LNPと同等以上の抗腫瘍効果を示すとともに、高い安全性を示すことから、mRNAがんワクチンの送達キャリアとして有用であることが示唆された。