

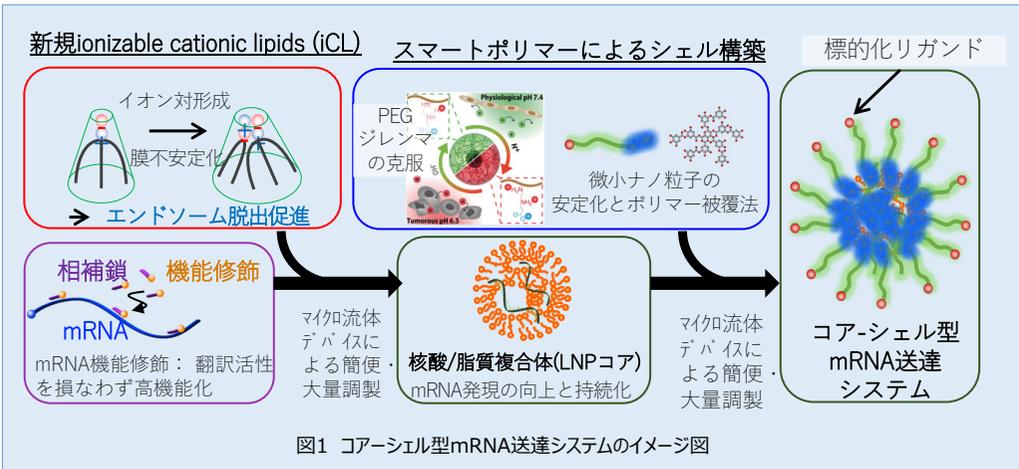
LNPとスマートポリマーが創るコアシェル構造を有する活性型mRNA送達システム

	研究代表者	北海道大学・薬学研究院・教授 原島 秀吉 (はらしま ひでよし)	研究者番号:00183567
	研究課題情報	課題番号: 23H05451 キーワード: mRNA, ポリマー, 脂質ナノ粒子, 核酸医薬, 医薬工連携	研究期間: 2023年度~2027年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

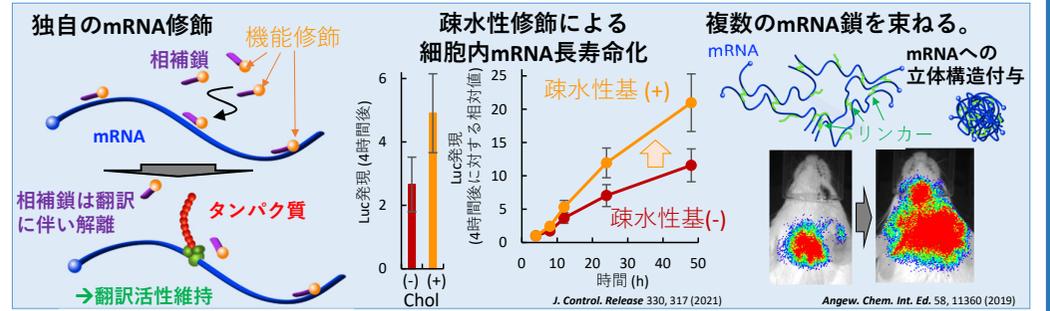
● 研究の全体像

mRNAワクチンに代表されるように核酸医薬は医薬品開発に革命をもたらし、これにはionizable cationic lipid(iCL)を用いた脂質ナノ粒子(LNP)の進展が中心的な役割を果たした。LNPは、生体に対して極めて優れた核酸導入効率を示す一方で、肝臓外組織の標的化等の様々な技術的課題も顕在している。また、LNP開発は、膨大な数のiCLのスクリーニングに依存しており、この開発戦略による更なる高機能化は極めて困難である。このような背景において、我々は、LNPの技術課題に対して新規戦略を立案し目的的にDDSを創製することが次世代の核酸送達システム実現の鍵になると考え、iCLの最適化のみでは対処困難な課題に対して、ポリマー系DDS、mRNA機能修飾等の異分野の技術を融合することで解決可能になると考えるに至った。



これまでに原島・佐藤と西山は、それぞれ脂質系とポリマー系DDSに関して研究を展開してきた。脂質系は核酸導入効率、ポリマー系は体内動態の制御において優れているが、それぞれの長所を最大限に生かし、これらの技術を融合させることがLNPを超越したmRNA送達システムの実現に不可欠であると考え、本構想を着想するに至った。iCLの観点からは、原島・佐藤はこれまでに独自のiCLライブラリーを構築し、CL4H6などの超高性能iCLを見出し、世界標準であるMC3を凌ぐ核酸導入効率を達成することに成功した。CL4H6はmRNAデリバリーやゲノム編集への応用においても高い有用性が実証されているが、iCLの最適化のみの戦略では上に挙げたLNPの課題を解決することは困難であり、激化するLNP開発競争の中で次世代型LNPを日本が主導するためには本構想が不可欠である。一方、ポリマー系DDSの観点から西山は、PEGジレンマを解決するpH応答性ペタインポリマーの開発に成功し、ナノ粒子のシェル材料として32%投与量/g組織に達する世界最高レベルのがん集積性、腫瘍内部への浸透性を実証し、日油(株)による製品化に向けた研究開発を進めている。本ポリマーと原島・佐藤のiCLの融合により革新的なmRNAキャリアの創出が期待される。

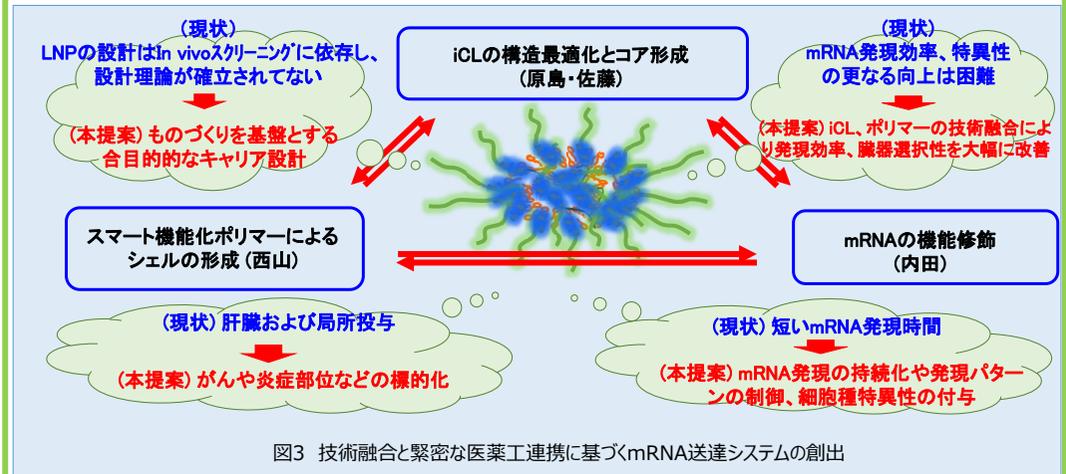
● mRNAの機能修飾: 内田はmRNAへの疎水性基の導入により、iCLとmRNAからなるコアの構造安定化に取り組む。さらに、コア安定性の制御により、mRNAの徐放と、それによるmRNAからのタンパク質発現の長寿命化を目指す。更に、エンドソーム脱出因子、細胞種特異的な翻訳活性化を誘導する因子などについても検討する。



この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

● 密接な医薬工連携による技術融合

本構想では、脂質系DDS、ポリマー系DDS、RNA工学の三種の要素を融合させた革新的核酸送達システムの実現を目指し、ナノ医薬品として社会実装するために必要不可欠な「シンプルかつ高機能」を実現する。内田が独自のRNA工学に基づき機能修飾したmRNAに対して、脂質系DDSの原島・佐藤がiCLの設計とLNPコア形成を行い、ポリマー系DDSの西山が機能化ポリマーによるシェルを構築することで、LNPを超越したコア-シェル型の革新的mRNA送達システムを創出する。搭載したmRNAの発現率向上と発現期間持続化に加え、がんや炎症性組織に選択的なmRNAデリバリーを実現し、疾患モデル治療における有用性を実証する。



● 関連する科研費:

- H31-R4年: 基盤研究(A)「律速段階の解明に基づいたウイルスを凌駕する革新的医薬分子送達システムの創製」、原島秀吉、佐藤悠介、他
- R4-R7年: 基盤研究(A)「多様な創薬モダリティに対応する革新的コアシェル設計に基づく高分子ミセルの開発」、西山伸宏、他
- R3-R6年: 基盤研究(A)「mRNA工学を基盤とした中分子mRNA医薬の創製とその治療応用」、内田智士、他