

エンジニアード脂質粒子の創成とその応用



研究代表者	北海道大学・工学研究院・教授	
	渡慶次 学 (とけし まなぶ)	研究者番号：60311437
研究課題情報	課題番号：24H00038	研究期間：2024年度～2028年度
	キーワード：脂質粒子、マイクロ流体デバイス、人工エクソソーム、ウイルス様脂質ナノ粒子	

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

近年注目されている、核酸医薬（mRNAワクチンなど）、エクソソーム（細胞外小胞）、人工細胞は、いずれも核酸や細胞質成分を内包した脂質粒子である。これらは創薬・臨床診断などの応用研究や細胞生物学・合成生物学などの基礎研究の対象として、世界中で競争的に研究が進められている。人工物である核酸医薬や人工細胞は、さまざまな作製技術が提案されているが、系統的に条件（脂質組成など）を変えて作製することが難しいため、経験知をベースにしたトライアンドエラーにより作製されている。本研究では、マイクロ流体デバイスを利用して、工学的に再現性良く任意の組成・構造・サイズの脂質粒子（エンジニアード脂質粒子）を作製する技術を確立することを目的とする（図1）。核酸医薬、エクソソーム、エンベロープウイルス、人工細胞をエンジニアード脂質粒子と統一的に捉えて、工学的に作製する技術を確立する。

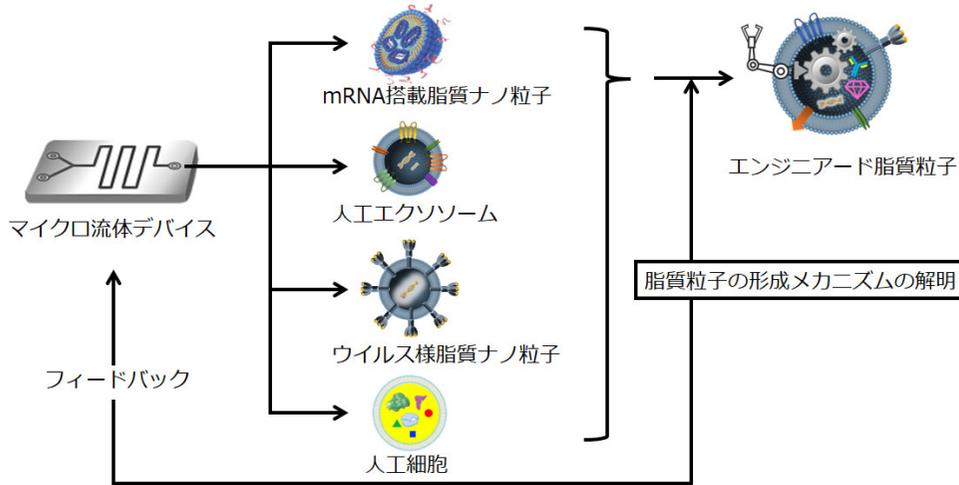


図1 研究全体のイメージ図

●これまでの成果と本研究の目的

これまでに研究代表者らは、マイクロ流体デバイスを利用した脂質ナノ粒子の作製に取り組んできた。マイクロ流路内における脂質ナノ粒子の形成メカニズムに基づき、独自に設計・開発したマイクロ流体デバイス（図2）は、世界最高性能の粒径制御能を有している（図3）。マイクロ流体デバイスを利用することで、実験条件を精密に制御することが可能になり、系統的なデータを取得できるようになってきたことから、これらをデータベース化することで近未来的にはAI解析により、任意の組成・構造・サイズの脂質粒子が作製することができると着想した。

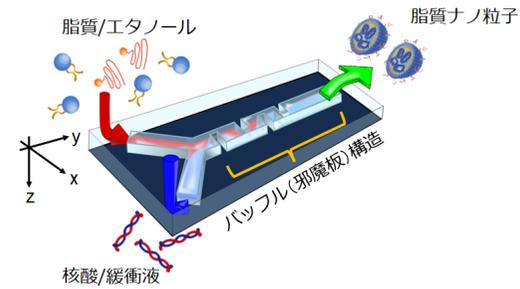


図2 研究代表者が開発したマイクロ流体デバイス

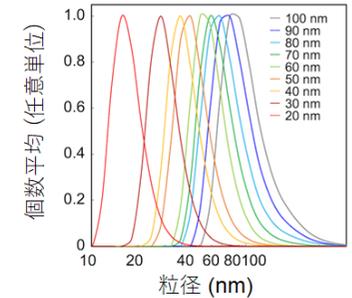


図3 脂質ナノ粒子の粒径分布

具体的には、4種類のエンジニアード脂質粒子（①mRNAを搭載した脂質ナノ粒子、②人工エクソソーム、③ウイルス様脂質ナノ粒子、人工細胞）を創成し、その有用性を実証する。また、マイクロ流路における脂質粒子の形成過程を実験（図4）および分子シミュレーション（図5）により明らかにし、得られたデータをエンジニアード脂質粒子の作製にフィードバックする。

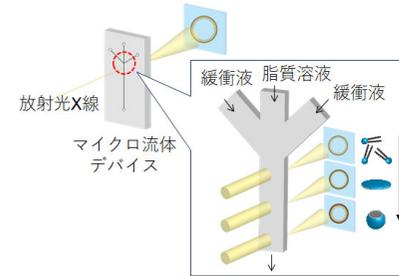


図4 小角X線散乱（SAXS）による実時間測定

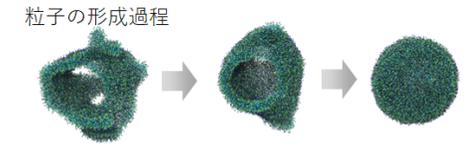


図5 粗視化分子動力学シミュレーション

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

●具体的な研究項目

- A： mRNA搭載LNPおよび大量生産技術の開発  
高性能mRNAを搭載した脂質ナノ粒子の開発および大量生産技術の開発
- B： 人工エクソソームの創製  
エクソソームに特有の膜タンパク質を搭載した脂質ナノ粒子（人工エクソソーム）の作製と評価
- C： ウイルス様脂質ナノ粒子の創製  
ウイルス表面に存在するタンパク質を搭載した脂質ナノ粒子（ウイルス様脂質ナノ粒子）の作製と評価
- D： ハイスループット人工細胞解析システムの開発  
遺伝子回路を内包した人工細胞をハイスループットで作製することが可能なマイクロ流体デバイスシステムを開発する。
- E： 脂質粒子の形成メカニズムの解明  
マイクロ流路内における脂質粒子の形成過程を大規模な粗視化分子シミュレーションとSAXSの実時間測定により解明する。得られた結果を研究項目A～Dにフィードバックする。

本研究により脂質粒子に関する研究開発が飛躍的に発展することで、医学や生物学、薬学などの基礎科学分野に新たな知見をもたらすだけでなく、創薬や臨床診断などのさまざまな分野へ脂質粒子の社会実装が加速される。