

マイクロ流体デバイスを用いた脂質ナノ粒子の作製と核酸送達に向けた構造解析

北海道大学大学院工学研究院

真栄城正寿

2018年に承認された siRNA 医薬品 Onpattro や COVID-19 に対する mRNA ワクチンなど、核酸ナノ医薬品へのパラダイムシフトが加速しつつある。脂質ナノ粒子は核酸ナノ医薬品におけるキャリア粒子として実用化が最も進んでおり、COVID-19 の mRNA ワクチンは優れた重症予防効果を示している。一方で、脂質ナノ粒子の粒径は、体内動態や細胞への取り込み効率、薬効などに影響を与えることが報告されており、開発段階から実用化段階まで粒径を精密に制御する技術が不可欠である。さらに最近では、脂質ナノ粒子の粒径だけではなく、内部構造が薬物や核酸の放出効率および薬効に与える影響にも注目が集まっている。細胞に取り込まれた脂質ナノ粒子は、内部に搭載している核酸を細胞質に送達するために、エンドソームから脱出する必要がある。エンドソーム脱出のためには、脂質ナノ粒子の脂質膜の相転移やエンドソーム膜との融合が重要であり、クライオ電子顕微鏡や小角 X 線散乱、核磁気共鳴法 (NMR) などによって、脂質膜の構造解析が進められている。

一方で近年、脂質ナノ粒子の作製において、マイクロ流体デバイスを用いた作製法が世界的に注目されている[1]。これまでに我々は、半導体の微細加工技術を駆使して、脂質ナノ粒子作製のマイクロ流体デバイスの開発に取り組み、マイクロ流路内に邪魔板構造を配置した iLiNP デバイスを開発した[2]。iLiNP デバイスは、脂質ナノ粒子の粒径を 20~150 nm の範囲で、流量条件によって制御することができる。さらに、iLiNP デバイスを用いて、siRNA、mRNA、pDNA、ゲノム編集酵素などを搭載した脂質ナノ粒子作製への応用可能性を実証してきた[3,4]。

本講演では、我々が開発してきた脂質ナノ粒子作製のマイクロ流体デバイスの開発と核酸送達への応用について紹介する。また、脂質ナノ粒子の構造解析の機能性脂質ナノ粒子開発への応用例について紹介する。

参考文献

[1] M. Maeki, N. Kimura, Y. Sato, H. Harashima and M. Tokeshi, *Adv. Drug Del. Rev.*, 2018, **128**, 84-100.

[2] N. Kimura, M. Maeki, Y. Sato, Y. Note, A. Ishida, H. Tani, et al., *ACS Omega*, 2018, **3**, 5044-5051.

[3] Y. Suzuki, H. Onuma, R. Sato, Y. Sato, A. Hashiba, M. Maeki, M. Tokeshi, M. E. H. Kayesh, M. Kohara, K. Tsukiyama-Kohara, H Harashima, *J. Control. Release*, 2021, **330**, 61-71.

[4] M. Maeki, S. Uno, K. Sugiura, Y. Sato, Y. Fujioka, A. Ishida, Y. Ohba, H. Harashima, M. Tokeshi, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, DOI: 10.1021/acsami.3c14714.