

# 肺へ選択的に遺伝子送達可能なナノカプセルの開発に成功

～肺疾患の治療法開発に期待～

## ポイント

- ・ 遺伝性疾患などの治療に応用できる核酸を肺へ選択的に送達可能なナノカプセルを開発。
- ・ ナノカプセルの主要構成成分である脂肪族ポリエステルは市販試薬から一段階で合成可能。
- ・ 様々な肺疾患の治療応用に期待。

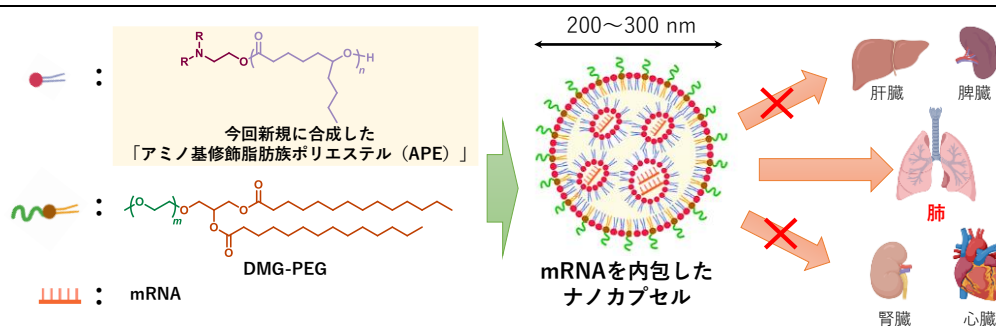
## 概要

北海道大学大学院薬学研究院の原島秀吉教授、佐藤悠介助教及び同工学研究院の佐藤敏文教授、磯野拓也准教授らの共同研究グループは、肺に対して選択的に遺伝子送達可能なナノカプセルの開発に成功しました。

mRNA や siRNA などの核酸を治療薬とする核酸医薬<sup>\*1</sup>は、従来医薬品では治療が困難だった様々な遺伝子疾患を根治できる可能性を秘めており、低分子医薬と抗体医薬に次ぐ第三の医薬品として近年大きな注目を集めています。核酸医薬を実用化するためには治療薬本体となる核酸を目的患部に効率的かつ選択的に送り届ける必要があります。これを可能にするナノカプセルの開発がキーポイントとされてきました。これまでのところ、ナノカプセルとして脂質ナノ粒子が広く用いられており、実際に肝臓をターゲットとした核酸の送達の実用化されています。一方、肝臓以外の臓器へ核酸を選択送達できるナノカプセルは非常に少ないのが現状です。例えば、肺疾患は肺がん、嚢胞性繊維症、肺高血圧症、肺繊維症など多岐にわたり、肺への選択的な核酸送達は臨床に上きわめて大きな意味を持ちます。

共同研究グループは、アミノ基で修飾した脂肪族ポリエステル (APE) を構成要素とするナノカプセルが mRNA を肺へ選択的に送達できることを見出しました。多くの場合、こうしたナノカプセルを血中投与すると肝臓で捕捉されてしまうため他の臓器へ送達することは非常に難しいとされています。一方、今回開発したナノカプセルは、標的化リガンド<sup>\*2</sup>という特別な仕掛けを必要とせず肺選択的な核酸送達を実現しています。今後、このナノカプセルを活用した様々な肺疾病に対する治療法確立が期待されます。

なお、本研究成果は、2021年6月7日(月)公開の *Materials Horizons* 誌にオンライン掲載されました。



**APEを構成成分とするナノカプセルによって肺選択的なmRNAの送達に成功!**

新しく開発した核酸送達ナノカプセルの概要図

## 【背景】

mRNA などの核酸を治療薬とする核酸医薬は、従来医薬品では治療が困難だった様々な遺伝子疾患を根治できる可能性を秘めており、低分子医薬と抗体医薬に次ぐ第三の医薬品として近年大きな注目を集めています。新型コロナウイルスに対する mRNA ワクチンも核酸医薬の一種です。核酸医薬を様々な疾病の治療に用いるためには、治療薬本体となる核酸を目的患部に効率的かつ選択的に送り届ける技術の開発が不可欠となります。こうした技術の一つとして、脂質で核酸を包み込んでナノカプセル化する手法が広く利用されています。

例えば、2018年に上市された ONPATPRO は siRNA を脂質<sup>3</sup>でナノカプセル化したものであり、世界初の全身投与型の核酸ナノ医薬として知られています。ONPATPRO は血中投与後に速やかに肝臓へ集積し、肝臓において高い治療効果を発現します。

一方、肝臓以外の臓器をターゲットとした核酸医薬は非常に少なく、これを可能にするナノカプセルの開発は非常に重要な課題となっています。しかし、特定の臓器を狙い撃ちできるナノカプセルの論理的な設計手法は今のところ確立されておらず、核酸医薬の普及において大きなハードルとなっています。肺疾患は肺がん、嚢胞性繊維症、肺高血圧症、肺繊維症など多岐にわたり、肺への選択的な核酸送達は臨床上きわめて大きな意味を持ちます。

## 【研究手法】

研究グループは、先行研究の結果などからアミノ基で修飾した脂肪族ポリエステル (APE) がナノカプセルの構成要素として有効と考え、分子構造が少しずつ異なる 30 種類以上もの APE を候補材料として新規に合成しました (図 1)。

新規 APE は  $\epsilon$ -デカラクトンの開環重合<sup>4</sup>によって一段階で容易に得ることができました。この APE と補助脂質 (既製品の DMG-PEG) で構成されるナノカプセルに緑色蛍光タンパク質<sup>5</sup>をコードする mRNA を封入し、核酸医薬のモデルを調製しました。マウス個体に対して各ナノカプセルを静脈内投与し、緑色蛍光タンパク質の発現を指標として各臓器への mRNA 送達効率を調査しました (図 2)。

その結果、候補材料のうち幾つかが肺に対して非常に高い効率で mRNA を送達できることを発見しました。

## 【研究成果】

研究グループは、APE を構成要素とするナノカプセルが mRNA を肺へ選択的に送達できることを見出しました。従来の脂質のみからなるナノカプセルの場合、血中投与すると肝臓で捕捉されてしまうことが多く、他の臓器へ核酸を送達することは非常に難しいとされていました。また、特定の臓器に対して選択的な送達を実現するためには、標的化リガンドと呼ばれる特別な仕組みをナノカプセルに導入する必要があると考えられていました。

これに対して、今回開発したナノカプセルは標的化リガンドが無いにもかかわらず肺選択的な核酸送達能を示しており、APE は核酸を包み込むナノカプセルとして働くだけでなく、肺に対する標的化リガンドとしての機能も果たすことが判明しました。APE は市販の試薬から一段階の合成反応で得ることができ、コスト面でも大変優れています。論文発表に先立ち、このナノカプセルに関する特許を本学から申請しています。

## 【今後への期待】

今回開発した核酸内包ナノカプセルを活用して、様々な肺疾病に対する治療法の確立が期待できます。現状では、APE からなるナノカプセルがどのようなメカニズムで肺選択性を発現しているか不明ですが、これを明らかにすることができれば肝臓以外の様々な臓器をターゲットとした核酸医薬の開発に繋がると考えられます。ONPATTORO や新型コロナウイルスワクチンをはじめとして、核酸医薬はここ最近になって急速に実用化が進められている分野であり、本研究成果は核酸医薬の研究開発を一層後押しするものと期待されます。

## 【謝辞】

本研究は本学創成特定研究事業（「ナノテクノロジーが拓く革新的未来医療の創出」及び「“超”合成法の創成－高効率調製法による高機能性材料の創製－」）、本学部局横断型若手研究助成事業、公益財団法人上原記念生命科学財団、日本政府（文部科学省）国費外国人留学生奨学金、科学研究費補助金特別研究員奨励費の支援のもとで行われました。

## 論文情報

論文名	Engineered $\epsilon$ -decalactone lipomers by-pass the liver to selectively in vivo deliver mRNA to the lungs without targeting ligands（設計された $\epsilon$ -デカラクトンリポマーは肝臓を回避して標的化リガンド無しで肺へ mRNA を生体内送達する）
著者名	Mahmoud Abd Elwakil <sup>1</sup> , Tianle Gao <sup>2</sup> , 磯野拓也 <sup>3</sup> , 佐藤悠介 <sup>4</sup> , Yaser H.A. Elewa <sup>5</sup> , 佐藤敏文 <sup>3</sup> , 原島秀吉 <sup>4</sup> （ <sup>1</sup> 北海道大学大学院生命科学院, <sup>2</sup> 北海道大学大学院総合化学院, <sup>3</sup> 北海道大学大学院工学研究院, <sup>4</sup> 北海道大学大学院薬学研究院, <sup>5</sup> 北海道大学大学院獣医学研究院）
雑誌名	Materials Horizons（材料科学の専門誌）
DOI	10.1039/D1MH00185J
公表日	2021年6月7日（月）（オンライン公開）

## お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院 教授 原島秀吉（はらしまひでよし）

T E L 011-706-3919 F A X 011-706-3743 メール harasima@pharm.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakusetu/>

北海道大学大学院工学研究院 教授 佐藤敏文（さとうとしふみ）

T E L 011-706-6602 F A X 011-706-6602 メール satoh@eng.hokudai.ac.jp

U R L <http://poly-ac.eng.hokudai.ac.jp/>

北海道大学大学院工学研究院 准教授 磯野拓也（いそのたくや）

T E L 011-706-2290 F A X 011-706-2290 メール isono.t@eng.hokudai.ac.jp

## 配信元

北海道大学総務企画部広報課（〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

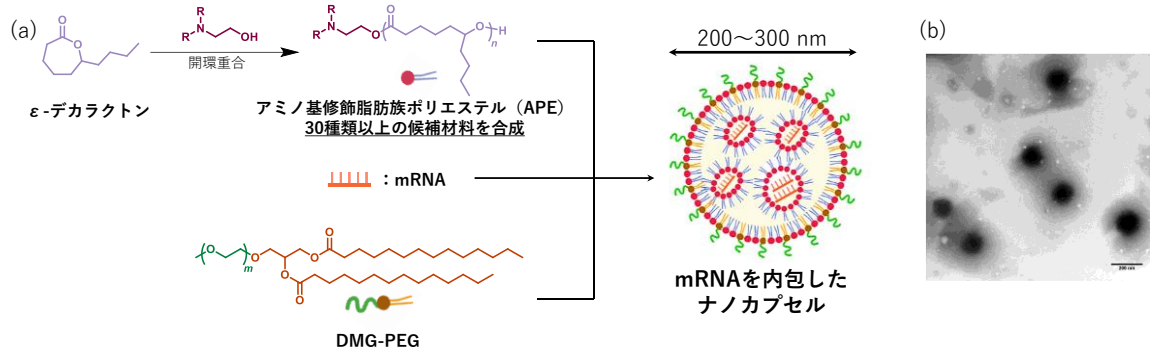


図 1. (a) 今回開発した核酸送達ナノカプセルの調製方法。ナノカプセルの構成要素として最も重要となる APE は市販試薬から一段階の合成反応で得ることが可能。(b) mRNA 内包ナノカプセルの電子顕微鏡画像。黒い粒子がナノカプセルを示している。

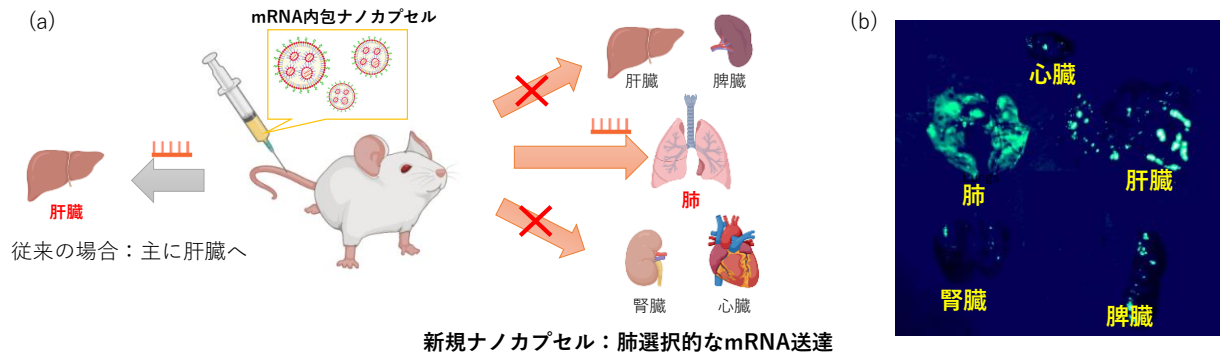


図 2. (a) 今回開発したナノカプセルに mRNA を封入してマウスへ静脈内投与したところ、肺へ選択的に mRNA を送達できることが判明。従来のナノカプセルでは肝臓への送達が主なターゲットであった。(b) ナノカプセルを投与後にマウスを解剖して各臓器を取り出したところ、投与した mRNA がコードする緑色蛍光タンパク質が肺において高発現していることが確認された。

## 【用語解説】

- \*1 核酸医薬 … デオキシリボ核酸（DNA）やリボ核酸（RNA）などの核酸を活性本体とする医薬品のこと。核酸の種類に応じて遺伝子疾患などの治療が可能。例えばメッセンジャーRNA（mRNA）を本体とする核酸医薬の場合、細胞に mRNA を取り込ませることで、その mRNA がコードするタンパク質を発現させることができる。これにより、遺伝的に不足しているタンパク質を強制的に補い、治療効果を得る。新型コロナウイルスに対する mRNA ワクチンにおいても同様なメカニズムが使われている。この場合、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質をコードする mRNA が用いられており、発現したスパイクタンパク質に対する免疫を獲得する仕組みとなっている。
  
- \*2 標的化リガンド … 特定の組織や臓器に対して親和性を持つような物質（ペプチドや糖鎖など）のこと。標的化リガンドをナノカプセル表面に取り付けることで核酸送達の臓器選択性を制御することができる。しかし、実用的に使える標的化リガンドはそれほど多くなく、また、一般に非常に高価である。
  
- \*3 脂質 … 水に馴染みやすい部分と油に馴染みやすい部分を併せ持った分子で、水中ではそれらが集合する性質がある。生物の細胞膜は脂質が集合することで作られている。核酸医薬品においては、化学的にデザインされた脂質を使い、それらが水中で集合して形成するナノ粒子（= ナノカプセル）に核酸を取り込んでいる。
  
- \*4 開環重合 … 環状の分子を開環させることでポリマーを得る合成反応のこと。ここではラクトンと呼ばれる環状エステル化合物の開環重合を行うことで、ポリエステルを合成している。また、アミノ基が結合したアルコールを少量加えて開環重合を行うことで、ポリエステルをアミノ基で修飾することが可能である。
  
- \*5 緑色蛍光タンパク質 … 紫外線を照射すると緑色の蛍光を発するタンパク質のこと。本研究においては、核酸医薬のモデルとして緑色蛍光タンパク質をコードする mRNA を用いており、mRNA が送達された臓器ではこのタンパク質を発現するため紫外線照射すると蛍光を発する。この蛍光強度をもとに、各臓器への mRNA 送達を確認することができる。