

**令和 5 年度 創薬基盤推進研究事業 研究開発課題
中間報告書**

研究開発課題名	サブセットレベルで細胞標的化を可能とする脂質ナノ粒子技術の開発	
代表機関名	国立大学法人北海道大学	
研究開発代表者	所属 役職	大学院薬学研究院 准教授
	氏名	中村 孝司
全研究開発期間	令和 3 年 11 月 30 日 ～ 令和 8 年 3 月 31 日（予定）	

研究開発成果概要：

脂質ナノ粒子（lipid nanoparticle: LNP）は、mRNA や siRNA などの核酸送達のための有用な drug delivery system（DDS）である。LNP 技術の最大の特徴は、pH 応答性カチオン性脂質の機能に由来する核酸の高い細胞質送達であり、様々な優れた pH 応答性カチオン性脂質が見出されている。一方で、組織や細胞選択性の付与という点では不十分な部分が多い。また、シングルセルオミクス解析技術の発展により得られた詳細な細胞情報は、疾患の詳細なメカニズムを明らかにし、様々な細胞サブセットが関与していることが明らかとなってきた。それ故、細胞サブセットが医薬品の標的として重要になることが予想される。そこで本研究開発課題では、サブセットレベルで細胞を識別し薬物を送達可能な標的化技術を開発することで LNP 技術の高度化を目指している。

免疫細胞をモデルの細胞サブセットとし、標的細胞サブセット表面に発現している分子に対するリガンドの選定、リガンド調製法の確立を行った。その後、1 種類のリガンドもしくは複数のリガンドを修飾した LNP の調製条件の検討を進め、調製方法の確立に成功した。続いて、標的の免疫細胞サブセットが含まれるマウス脾臓細胞に対し、1 種類のリガンドもしくは複数のリガンドを修飾した LNP を作用させた。その結果、1 種類のリガンドを修飾した LNP は、リガンドの標的分子を発現している標的免疫細胞サブセット以外の細胞にも取り込まれたのに対し、複数のリガンドを修飾した LNP は標的免疫細胞サブセットに選択的に取り込まれることが明らかになった。さらに、複数のリガンドを修飾した LNP をマウス尾静脈より投与した後、血中および脾臓中の標的免疫細胞サブセットへの LNP の取り込みを調べた。その結果、*in vivo* においても複数のリガンドを修飾した LNP は標的免疫細胞サブセットに高い選択性を示した。以上のことから、サブセットレベルで細胞を識別することを可能とする標的化技術の開発に成功した。今後は、複数のリガンドを修飾した LNP のさらなる性能向上を図るとともに、病態モデルを用いて、細胞をサブセットレベルで標的化することの有用性を実証する。

以上