

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	マクロファージを標的としたナノ核酸医薬に関する基盤研究				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	宋 復燃
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	米澤 正
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	小出 裕之
	発表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	宋 復燃

講演題目	マクロファージを標的としたナノ核酸医薬に関する基盤研究
------	-----------------------------

**研究の目的、成果及び今後の展望**

**研究の目的**  
 近年炎症性腸疾患（IBD）の患者数が大きく増加しており、高齢患者においては QOL が著しく低下するため、健康寿命を短縮させている。健康寿命の観点で高い評価を受けている静岡県は特に、官民一体となって健康寿命を延長させる取り組みが活発に行われている。IBD 治療法の開発はさらなる健康寿命の延長に有益である。IBD の維持療法には現在、抗ヒトインターロイキン抗体製剤が使用されているが、抗体製剤は高価であるため持続投与が必要な IBD 治療には、経済的負担が大きくなっている。我々は、過剰産生されたインターロイキンを抗体で中和するのではなく、RNA 干渉を引き起こす small interfering RNA (siRNA) の投与によりその産生自体を止めることで IBD 治療が可能ではないかと考えた。本研究は、マクロファージ細胞に特異的に取り込まれる脂質ナノ粒子にインターロイキンに対する siRNA を内封することで、マクロファージへの効率的な siRNA 送達による IBD 根治療法の開発を目的としている。

**成果及び今後の展望**  
 これまで siRNA 送達に用いられてきたカチオン脂質は、免疫反応を惹起する恐れがある。そこで、siRNA は負電荷脂質である dioleoylphosphatidylglycerol を基盤としたアニオン性脂質ナノ粒子（ALNP）に封入することとした。その他の ALNP 構成成分としては、中性脂質である dioleoylphosphatidylcholine、cholesterol、siRNA と負電荷脂質の架橋剤として 2 価のカチオンを用いた。ALNP の物性および ALNP への siRNA の封入率を検討した結果、中性脂質：負電荷脂質：cholesterol の組成は 47.5/2.5/47.5（モル比）、架橋剤である 2 価のカチオンの濃度は 5 mM、総脂質と siRNA のモル比は 500/1 が最適条件であることが明らかになった。siRNA を内封した ALNP は、負電荷を帯び、粒子径は 200 nm 前後の単分散のナノ粒子であり、siRNA の封入率は約 80%であった。in vitroにおいて、green fluorescence protein (GFP) を強制発現する HT1080-EGFP ヒト線維肉腫細胞を用いて、siRNA 内封 ALNP の RNA 干渉誘導能を評価した。その結果、siRNA 内封 ALNP は対照群と比較して有意に高い遺伝子発現抑制効果を示した。また、マウスの骨髄から単離した単球細胞をマクロファージ細胞に分化させることが確認された。

今後の展望として、マウス骨髄由来マクロファージ細胞を用いて検討を進め、最終的に動物モデルを利用して、本製剤がインビボにおいてインターロイキンの過剰産生を抑制可能であることを証明する。