

# 脾臓の免疫細胞を標的とした脂質ナノ粒子の開発に成功

～安全で有効な mRNA ワクチンへの貢献に期待～

## ポイント

- ・ 脂質ナノ粒子に含まれる脂質の組成比を調整することで脾臓選択的な mRNA 送達を達成。
- ・ 脾臓の B 細胞への取り込みメカニズムとして補体-補体受容体経路の関与を解明。
- ・ 脾臓の免疫細胞を標的とした mRNA ワクチン製剤の安全性と有効性を実証。

## 概要

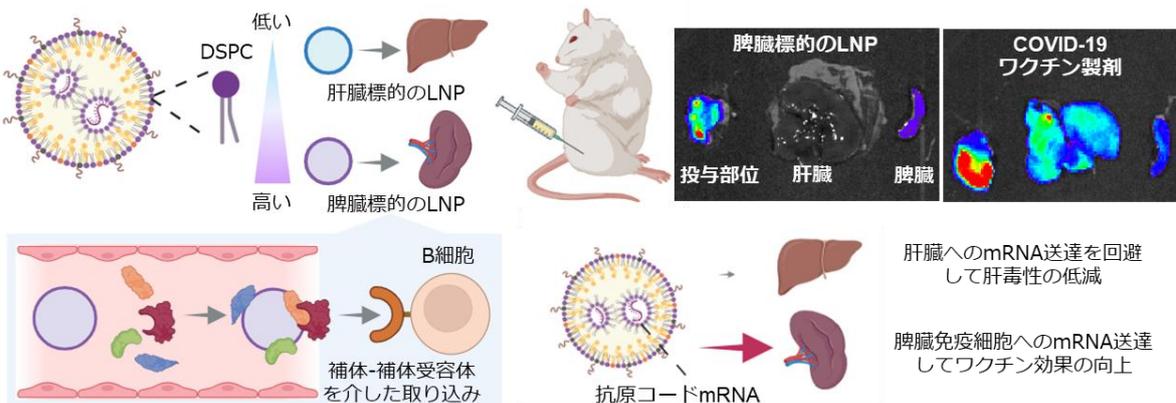
北海道大学大学院薬学研究院の佐藤悠介准教授、原島秀吉教授、同大学大学院生命科学院博士課程の鈴木裕一氏らの研究グループは、脾臓の免疫細胞を標的とした脂質ナノ粒子（Lipid Nanoparticle: LNP\*1）を開発し、安全で有効な mRNA ワクチン製剤として実証しました。

LNP は mRNA をはじめとした核酸分子の送達技術として汎用され、近年では新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対するワクチン製剤として臨床応用が進められています。しかしながら、製剤の安全性とワクチン効果の有効性を両立したワクチン製剤を実現するために、“mRNA をどこに送達すべきか”という問いは未だ明らかになっていません。

今回、研究グループは LNP を構成するリン脂質である DSPC\*2 割合の増加に伴い、mRNA 送達が肝臓から脾臓へ大幅にシフトすることを発見し、効率的に脾臓へ mRNA を送達する LNP 製剤を見出しました。また、この LNP 製剤を全身投与した場合、補体\*3に関連したタンパク質が吸着すると示唆され、補体受容体を介して脾臓の B 細胞\*4に取り込まれることが明らかとなりました。さらに、従来の COVID-19 ワクチンの模倣製剤と比べて、肝毒性が大きく低減するとともに、抗原特異的な免疫反応を強く誘導することも実証されました。

このことから、非標的である肝臓への mRNA 送達を回避し、脾臓の免疫細胞を標的とする LNP 製剤設計は、安全で有効な mRNA ワクチン製剤の実現のために有望な戦略であると言えます。

なお、本研究成果は、2025 年 4 月 11 日（金）公開の Journal of Controlled Release 誌に掲載されました。



本研究の概要図

## 【背景】

脂質ナノ粒子 (LNP) は mRNA をはじめとした核酸分子の送達技術として汎用されており、近年では新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するワクチン製剤として臨床応用が進められています。しかしながら、安全で有効な mRNA ワクチン製剤を実現するために、“mRNA をどこに送達すべきか”という問いは未だ明らかになっていません。従来の LNP は主に肝臓へ集積すると知られていますが、mRNA ワクチンは著しい免疫反応を引き起こすため、肝臓への移行及び抗原タンパク質の発現は肝毒性を誘発する懸念があります。一方で、脾臓は多様な免疫細胞が存在しており、免疫反応を活性化させる細胞への選択的な mRNA 送達が可能であればワクチン効果の向上が期待できます。そのため、肝臓への mRNA 送達を回避し、脾臓の免疫細胞を標的とする LNP 製剤を設計することで安全性と有効性を両立できると考えられます。

## 【研究手法】

今回、研究グループは LNP を構成する脂質の分子設計と組成比に着目したスクリーニングを行い、脾臓を標的とする LNP 製剤を最適化しました。続いて、見出された LNP 製剤に吸着する血中タンパク質を網羅的に検出することで、LNP の脾臓への移行メカニズムを考察しました。最後に、LNP に抗原タンパク質をコードした mRNA を搭載し、ワクチン製剤としての安全性を肝障害マーカーの発現量と肝臓の病理組織検査により評価し、有効性を抗原特異的な抗体産生及び細胞障害性 T 細胞の活性化により評価しました。

## 【研究成果】

研究グループはまず、LNP の主要な構成脂質であるイオン化脂質<sup>\*5</sup> を独自に分子設計及び合成し (図 1)、構築したイオン化脂質ライブラリーを構成脂質の一つとする mRNA 搭載 LNP を調製しました。スクリーニングの結果、LNP を構成する脂質のうちリン脂質である DSPC 割合の増加に伴い、肝臓への mRNA 送達が劇的に抑えられると同時に脾臓への mRNA 送達が大きく向上しました (図 2)。そのうち、DSPC を 3%含有する組成が肝臓を標的とする LNP (3%DSPC-LNP) として、15%含有する組成が脾臓を標的とする LNP (15%DSPC-LNP) として見出され、15%DSPC-LNP は脾臓の免疫細胞の中でも B 細胞へ効率的に取り込まれました。従って、LNP を構成する脂質の組成比のうち DSPC の割合は LNP の臓器指向性を決定する因子であり、DSPC を豊富に含む組成では脾臓の B 細胞へ特異的に mRNA 送達することが明らかとなりました。

LNP が生体内に投与されると、血中においてその表面には多様なタンパク質が吸着しますが、特定のタンパク質が内因性リガンドとして機能する場合、LNP の体内動態が制御されることが考えられます。そこで、LNP 表面に吸着した血中タンパク質を網羅的に解析すると、3%DSPC-LNP には肝細胞への内因性リガンドとして知られる ApoE<sup>\*6</sup> をはじめとしたアポリポタンパク質が多く吸着した一方で、15%DSPC-LNP では補体に関連するタンパク質に置き換わり (図 3)、補体受容体を介して B 細胞に取り込まれることが示唆されました。実際に、補体受容体に対する阻害抗体を用いた実験により、15%DSPC-LNP は補体-補体受容体を介して脾臓 B 細胞に取り込まれることが示されました。

最後に、15%DSPC-LNP のワクチン製剤としての安全性と有効性を調べました。生体内への投与により mRNA の一部が肝臓へ送達される COVID-19 ワクチン模倣製剤では、肝障害マーカーの上昇や肝臓での異常な病理所見が観察された一方で、肝臓への mRNA 送達が著しく回避される 15%DSPC-LNP では、そのような肝毒性は認められませんでした (図 4)。さらに、15%DSPC-LNP は COVID-19 ワクチン模倣製剤と同等以上の抗原特異的な細胞性及び液性免疫反応を誘導しました。このこと

から、肝臓への mRNA を回避し、脾臓の免疫細胞を標的とする LNP は安全で有効なワクチン製剤としての可能性を秘めていることが示されました。

### 【今後への期待】

本研究では、LNP 構成脂質の一つである DSPC の割合が LNP の臓器指向性に多大な影響を及ぼすことを明らかにしました。これまで LNP を肝臓外の臓器へ標的化するために、リガンド修飾等を施した LNP の開発が進められてきましたが、製剤の複雑化、再現性の乏しさ、コストの増大など課題が多く、実用化には至っていません。LNP 構成成分を追加することなく DSPC 割合を調整するだけで臓器指向性を大幅に制御できる本戦略は、これまで報告された LNP 製剤の多くに適応可能であり、重要な LNP 設計指針の一つとなることが期待されます。また、mRNA ワクチン製剤の開発において、肝臓は非標的の臓器であると認識されておりましたが、実験的に検証されていませんでした。本研究によって肝臓への mRNA 送達回避されることで、肝毒性の低減を達成可能であることが明らかとなりました。肝臓への mRNA 送達を抑え、脾臓の免疫細胞を標的とする LNP は安全で有効な mRNA ワクチン製剤の実現に繋がる開発指針になることが期待されます。

### 【謝辞】

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED） 先進的研究開発戦略センター（SCARDA）「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業（北海道大学総合イノベーション創発機構ワクチン研究開発拠点（IVReD）」などの支援の下で実施されました。

### 論文情報

|     |   |
|-----|---|
| 論文名 | Splenic B cell-Targeting Lipid Nanoparticles for Safe and Effective mRNA Vaccine Delivery<br>(安全で有効な mRNA ワクチンを指向した脾臓の B 細胞を標的とする脂質ナノ粒子の開発)   |
| 著者名 | 鈴木裕一 <sup>1</sup> 、八杵まい <sup>1</sup> 、佐藤みな <sup>2,3</sup> 、Eleni Samaridou <sup>4</sup> 、Moritz Beck-Broichsitter <sup>4</sup> 、真栄城正寿 <sup>5</sup> 、渡慶次学 <sup>5</sup> 、山田勇磨 <sup>1,3</sup> 、原島秀吉 <sup>2,3</sup> 、佐藤悠介 <sup>1,2,3</sup> (1北海道大学大学院薬学研究院薬剤分子設計学研究室、2北海道大学大学院薬学研究院未来創剤研究室、3北海道大学総合イノベーション創発機構ワクチン研究開発拠点 (IVReD)、4Merck KGaA、5北海道大学大学院工学研究院マイクロシステム化学研究室) |
| 雑誌名 | Journal of Controlled Release (薬物送達学の専門誌)   |
| DOI | 10.1016/j.jconrel.2025.113687   |
| 公表日 | 日本時間 2025 年 4 月 11 日 (金) (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 准教授 佐藤悠介 (さとうゆうすけ)

T E L 011-706-3735 F A X 011-706-3734 メール y\_sato@pharm.hokudai.ac.jp

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

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 011-706-2197 F A X 011-706-2197 メール harasima@pharm.hokudai.ac.jp

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

### 配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒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】

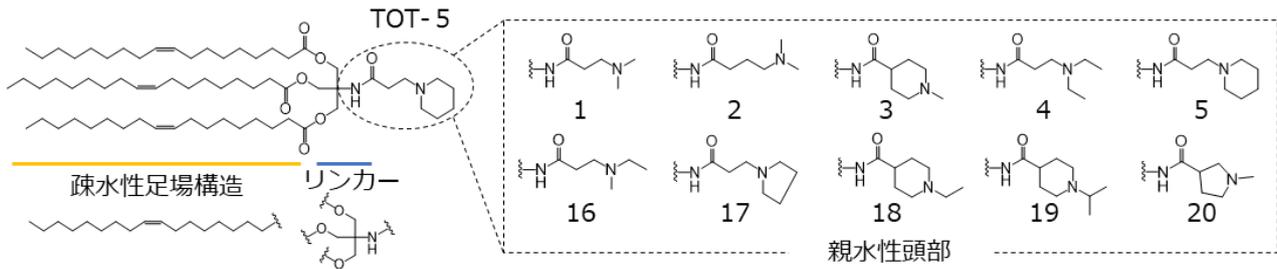


図 1. 親水性頭部に多様な構造を持つ独自に合成したイオン化脂質ライブラリー

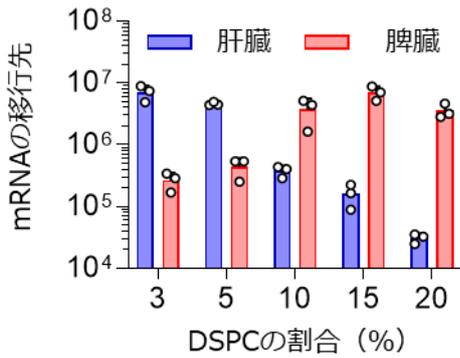


図 2. mRNA 送達の臓器指向性に与える DSPC 含量依存性

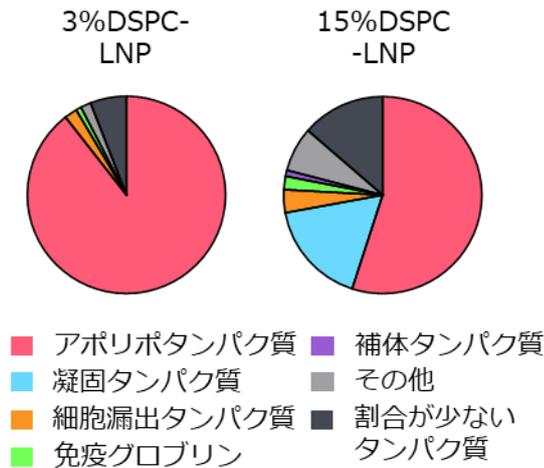


図 3. 肝臓標的 LNP (3%DSPC-LNP) 及び脾臓標的 LNP (15%DSPC-LNP) に吸着した血中タンパク質の分類別割合

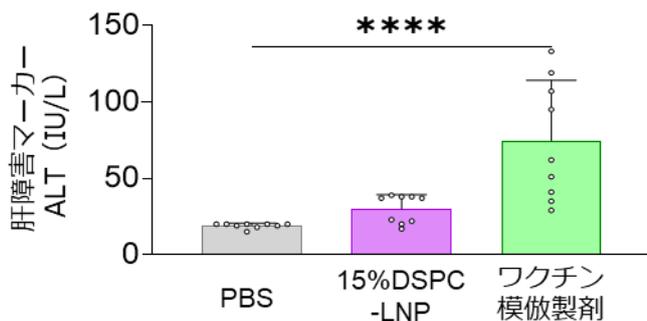


図 4. 各 mRNA-LNP 製剤投与後の血中肝障害マーカー

## 【用語解説】

- \* 1 LNP … 複数種類の脂質で構成されたナノ粒子のこと。生体内で分解されやすく、細胞透過性が低い核酸分子を内包し標的となる細胞へ送達する技術。
- \* 2 DSPC … 1,2-Distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine の略語。LNP を構成するリン脂質として最も用いられている。
- \* 3 補体 … 血液中に存在するタンパク質で免疫機能を媒介する要素。異物の侵入を感知して吸着することで異物の血液中からの排除や破壊を促進する。
- \* 4 B 細胞 … 体内に侵入した病原体を排除するために抗体産生を担う免疫細胞の一つ。B 細胞の中には抗原タンパク質を他の免疫細胞に提示し、その後の免疫反応を活性化させる細胞種も存在する。
- \* 5 イオン化脂質 … LNP の主要な構成脂質。血中では荷電しないが、細胞内に取り込まれ酸性環境になると正に荷電する特徴を持ち、細胞内への効率的な mRNA 送達の役割を担う。
- \* 6 ApoE … Apolipoprotein E の略語。血液中に存在するタンパク質であり、主に体内における脂質の輸送を媒介する。