

## 細胞内 / 粒子内環境に応答性を有する脂質様材料の分子設計と核酸キャリアの物性評価

○田中 浩揮<sup>1</sup>, 中井 悠太<sup>2</sup>, 丹下 耕太<sup>2</sup>, 吉岡 宏樹<sup>2</sup>, 秋田 英万<sup>1</sup>

<sup>1</sup>千葉大院薬, <sup>2</sup>日油 DDS 事業部 DDS 研究所

遺伝子治療や核酸医薬品は塩基配列を設計することで任意のタンパク質をターゲットと出来ることから、個別化医療を実現するための基盤技術になり得ると期待されている。一方、薬効本体である核酸は負電荷のポリマーであり、膜透過性を持たないために、細胞内の作用部位（核や細胞質）へ自力で到達することは難しい。このため、核酸の薬物動態の制御と活性の最大化を目的として、種々の核酸キャリアが開発されてきた。現在、最も開発が進む核酸キャリアの一つに『脂質ナノ粒子 (Lipid Nano Particle: LNP)』が挙げられる。LNP は一般に、細胞内環境に応答して生体膜を突破するための特性を有する分子群 (Ionizable lipid) を構成成分に含んでいる。Ionizable lipid は lipid の名を冠するものの、一般的な生体の構成成分であるリン脂質とは異なった分子構造を有している。本発表では、従来リン脂質に適用されてきた物性評価法を、発表者らが開発を進める Ionizable lipid (ssPalm) へ応用し、物性を評価すると共に細胞内環境応答性について考察する。また、脂質からなるナノ粒子システムは O/W 型のシステムであり、油相中に脂質分子が極めて濃縮された状態で存在する。近年我々は、この濃縮的な環境が、通常条件では起きえない有機反応を触媒することを見出した。本発表では、本粒子内反応を基盤とした新規 Ionizable lipid の開発について報告する。最後に、我々が現在取り組んでいる、核酸医薬品の乾燥製剤の製法開発について述べる。