



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	脾臓辺縁帯B細胞を標的とする脂質ナノ粒子を用いた安全で効果的なmRNAワクチン製剤の開発
Author(s)	鈴木, 裕一
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第16798号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16798
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99643
Type	doctoral thesis
File Information	Yuichi_Suzuki_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（臨床薬学）氏 名 鈴 木 裕 一

	主 査	教 授	山 田 勇 磨
	副 査	教 授	中 川 真 一
審査担当者	副 査	准教授	米 田 宏
	副 査	准教授	佐 藤 悠 介

学 位 論 文 題 名

脾臓辺縁帯 B 細胞を標的とする脂質ナノ粒子を用いた安全で効果的な mRNA ワクチン製剤の開発

博士学位論文審査等の結果について（報告）

Lipid nanoparticle (LNP) は mRNA 等の薬物送達技術であり、COVID-19 に対するワクチン製剤として実用化された他、がん治療への応用も期待されている。しかしながら、有効性と安全性の更なる向上のために、非標的組織である肝臓への mRNA 集積を回避し、多様な免疫細胞が存在する脾臓への標的化を実現することが不可欠である。近年、LNP の生体内投与に伴い形成する生体分子コロナに含まれるタンパク質を介した LNP の移行制御が試みられているが、LNP 脂質構造とタンパク質との相互作用に着目した LNP 設計指針は確立されていない。加えて、細胞内に取り込まれた LNP のエンドソーム脱出効率は数%に留まっており、生体膜の安定化に寄与するホスファチジルコリン (PC) によるエンドソーム脱出の制限を解決する脂質開発も重要な課題である。本論文では、カルボン酸を介して多様な頭部構造を導入できる自由度の高さが特徴である Tri-Oleoyl-Tris (TOT) 脂質を独自合成し、頭部構造が異なる 2 種類の LNP 構成脂質を設計し、これらを含有する LNP の *in vivo* での機能を検証することを目的としている。

まず、筆者は頭部構造に第 3 級アミンを有する ionizable TOT (iTOT) ライブラリを構築し、これを含有する LNP 製剤に mRNA を内封し、マウス投与後の各臓器における遺伝子発現を測定することで脂質組成を探索した。その結果、LNP 構成脂質の 1 つである DSPC が肝臓外臓器への選択性を決定づける因子であり、肝臓を標的とする 3%DSPC、脾臓を標的とする 15%DSPC が見出された。両製剤に形成する生体分子コロナを解析したところ、3%DSPC には肝臓指向性のあるアポリポタンパク質が吸着し、15%DSPC ではフィブリノーゲンや補体活性化因子、補体 C3 へと置き換わっていた。DSPC を豊富に含む 15%DSPC は剛直で疎水的な性質を示し、フィブリノーゲン等の疎水性領域と相互作用し、補体経路の活性化を経て LNP 表面への C3 の吸着を促進したと示唆される。最終的に補体-補体受容体を介して脾臓 B 細胞へ取り込まれるメカニズムを明らかとした。

15%DSPC は mRNA ワクチンの有望な標的として期待されている抗原提示細胞（APC）である marginal zone B（MZB）細胞に取り込まれていた。そこで、筆者は、MZB 細胞を標的とするがんワクチン製剤としての応用を検証した。15%DSPC の静脈内投与によって、APC のうち MZB 細胞でのみ抗原提示が認められ、細胞障害性 T 細胞の応答に起因する細胞障害を誘導した。また、15%DSPC は先行研究である RNA-LPX 製剤と同等以上の抗腫瘍効果を示した。本論文は、抗腫瘍免疫の誘導における MZB 細胞の役割を初めて実証している。さらに、筆者は筋肉内投与型の mRNA ワクチン製剤としての応用を検証した。肝臓への mRNA 集積を回避する 15%DSPC は COVID-19 ワクチン模倣製剤と比べ、肝障害マーカーの上昇を抑え、肝臓での異常所見を認めなかった。したがって、15%DSPC は優れたワクチン効果と安全性を両立する製剤であることが実証された。

続いて筆者は、頭部構造に 1 組の正負の電荷をもつ zwitterionic TOT（zTOT）を設計し、LNP にこれを含有させることで、mRNA 送達効率の向上を検証した。従来の構成脂質である DSPC を zTOT の一つである TOT-15 に置換した LNP は、静脈内投与により肝臓における遺伝子発現を約 5 倍向上させた。さらに、TOT-15 は PC リン脂質膜のラメラ相を不安定化した。加えて、TOT-15-LNP のエンドソーム脱出効率は 9.7%以上と算出され、承認 LNP の報告値 1～2%よりも高かった。このことから、TOT-15 を含む LNP は、エンドソーム膜との積極的な相互作用を介して mRNA を効率的に細胞質へと放出した結果、遺伝子発現が向上したと示唆される。

これを要するに、著者は、iTOT の開発から脾臓の免疫細胞を標的とする LNP 製剤を見出し、ワクチン製剤としての応用を検証した。zTOT の開発から細胞質へ効率的に mRNA を送達する LNP 製剤を見だし、mRNA 発現活性の向上を示した。本研究により見出された知見は mRNA-LNP の肝臓外臓器への移行制御および標的細胞への mRNA 送達効率の向上という潜在的な課題に対する LNP 設計指標を与えるものであり、mRNA 医薬の更なる発展につながる事が期待される。よって著者は、北海道大学博士（臨床薬学）の学位を授与される資格あるものと認める。