

## 論文の要約

報告番号	甲 乙	第 号	氏名	中村 和也
学位論文題目	脂質ナノ粒子製剤の特性に影響を及ぼすプロセスパラメータに関する研究			
<p>近年、small interfering RNA (siRNA) などの核酸医薬やmRNA医薬を標的細胞内へ効率よく送達させることを目的として、脂質ナノ粒子 (LNP) 技術の応用研究が進められている。LNP製剤の機能性に影響を及ぼす要因として、粒子径、表面電荷、有効成分 (cargo) 内封率などの粒子特性が考えられているが、粒子特性に影響を及ぼし得るLNP調製条件や製剤処方との関連を体系的に評価した報告は多くなく、理解が不十分であった。そこで本研究では、LNP調製工程におけるパラメータや製剤処方における賦形剤といったプロセスパラメータに焦点を当て、核酸・遺伝子を搭載したLNP製剤の粒子特性や<i>in vitro</i>活性に及ぼすプロセスパラメータの影響について検討した。</p> <p>まず、siRNA-LNP調製時における製造プロセスパラメータが粒子特性及び<i>in vitro</i>活性に及ぼす影響について検討した。検討の結果、水相 (siRNA溶液) 側のパラメータとしては緩衝剤の種類、塩濃度 (イオン強度) 及びpHが、水相 (siRNA溶液) と有機相 (脂質溶液) の混合パラメータとしては混合比率及び混合速度が、形成するLNPの粒子径及び<i>in vitro</i>活性に影響を及ぼすことを示した。次に、粒子径と<i>in vitro</i>活性の相関を統計学的に解析したところ、両者に強い相関が認められた。したがって、siRNA-LNPの<i>in vitro</i>活性において、上記の特定したパラメータによってLNPの粒子径を制御することが重要であることが示唆された。</p> <p>次に、siRNA-LNP製剤化における賦形剤 (緩衝剤、等張化剤) が保存安定性及び凍結融解時の安定性に及ぼす影響について検討した。検討の結果、保存安定性に関しては、検討した賦形剤間で粒子特性及び<i>in vitro</i>活性に明確な差は認められず、評価したどの製剤も40℃で3か月保存後も保存前と同等の活性を示した。凍結融解時の安定性に関しては、賦形剤としてグリセリンやスクロースを添加することによって凍結融解後の粒子径増大を顕著に抑制できることを示した。したがって、特に凍結保存や凍結乾燥を必要とするmRNAのLNP製剤化においては、賦形剤の選択が重要であると考えられた。</p> <p>最後に、LNP調製時における製造プロセスパラメータが粒子特性及び<i>in vitro</i>活性に及ぼす影響について、cargoとしてmRNA及びplasmid DNA (pDNA) を用いて検討した。検討の結果、siRNAと同様に、各種パラメータは形成するLNPの粒子径及び<i>in vitro</i>活性に影響を及ぼすことを示し、さらには搭載するcargoによってその傾向が異なることを明らかにした。これらの結果から、cargo毎にLNPの製造プロセスパラメータを最適化する必要があることが示唆された。</p> <p>本研究では、核酸・遺伝子を搭載したLNP製剤の特性に影響を及ぼすプロセスパラメータについて検討し、粒子径に影響を及ぼす製造プロセスパラメータを特定するとともに、凍結融解時の安定性を考慮する上で賦形剤の選択が重要であることを示した。また、LNPの粒子特性に及ぼす製造プロセスパラメータの影響が、搭載するcargoによって異なることも示した。本研究成果はLNP技術を基盤とした医薬品開発において留意すべき基礎的知見を提供するものであり、今後の核酸医薬やmRNA医薬の開発に貢献することが期待される。</p>				