



真栄城正寿

北海道大学 大学院工学研究院 応用化学部門 助教

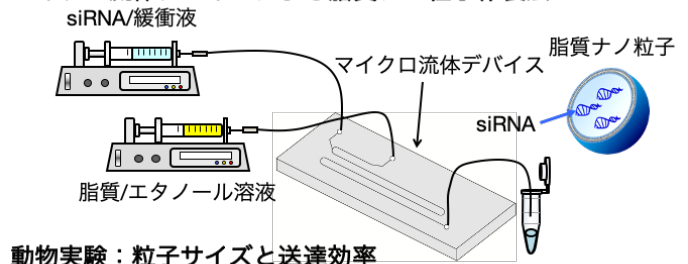
「機能集積化マイクロ化学デバイスの開発と医薬分野への展開」

マイクロ化学デバイスは、ガラスなどの基板に幅数百 μm の流路を形成し、その微小な流路・空間で溶液混合・化学反応や分析操作を行うことができるシステムである。我々は、医薬分野への応用に向けて、様々な化学反応・分析機能を集積化したマイクロ化学デバイスの開発に取り組んできた。特に、(1) 薬物送達システム (Drug Delivery System : DDS)、および、(2) タンパク質分析・立体構造解析と創薬への応用のためのマイクロ化学デバイスを開発してきた。以下に、その概略を示す。

(1) マイクロ流体デバイスによる脂質ナノ粒子製造法の開発と DDS・核酸医薬への応用に関する研究

脂質ナノ粒子は、臓器選択的に核酸などを送達する DDS において最も実用化が進んでおり、粒子の粒径は、体内動態制御において重要なパラメーターである。我々は、マイクロデバイス内での原料溶液の流体挙動が粒子の粒径に与える影響の解明に取り組んできた (図1)。その結果、「粒径制御には原料溶液全体の均一混合よりも、脂質分子近傍におけるエタノール (溶媒) の希釈速度が重要」であることを独自に明らかにした (*RSC Adv.*, 2015; *PLOS ONE*, 2017.)。また、得られた知見をもとに、脂質ナノ粒子の粒径制御に適したマイクロ流路構造 (iLiNP) を開発し、脂質ナノ粒子の粒径を 10 nm 間隔で制御することに成功した (*ACS Omega*, 2018; 図2)。また、脂質ナノ粒子作製の後処理プロセスが粒径に与える影響を明らかにし、作製プロセスを集積化したデバイスを開発した (*ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2020)。さらに、開発した iLiNP デバイスで作製した粒子によって、siRNA、mRNA、CRISPR-Cas9 など、様々な核酸・タンパク質を目的の細胞に送達できることを報告した (*J. Control. Release*, 2020)。本年、SARS-CoV-2

マイクロ流体デバイスによる脂質ナノ粒子作製法



動物実験：粒子サイズと送達効率

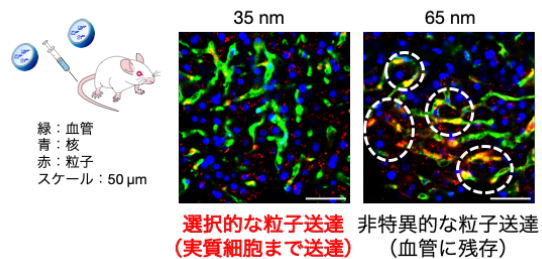


図1 マイクロ流体デバイスによる脂質ナノ粒子作製

のワクチンにおいて、mRNA を搭載した脂質ナノ粒子が緊急使用許可された。核酸医薬は抗体医薬よりも安価で特異性が高いため、抗体医薬から核酸医薬へのパラダイムシフトが起これると予想される。本作製法は、任意の粒径の脂質ナノ粒子を形成することができることから、次世代の DDS 製剤製造システムとして期待される。

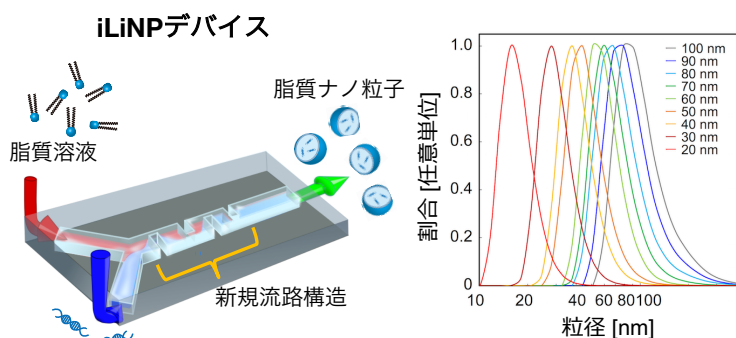


図2 iLiNP デバイスの概略図と粒径制御性能

(2) タンパク質分析・立体構造解析と創薬への応用に関する研究

創薬研究では、標的タンパク質の立体構造情報をもとにした、Structure-based Drug Design (SBDD) や Fragment-based Drug Design (FBDD) によって、創薬候補化合物 (リガンド) が設計されている。一般的にタンパク質の立体構造は、X 線結晶構造解析によって決定されているが、高分解能の回折データを与えるタンパク質の単結晶作製と煩雑でスループットが低い測定プロセスが創薬現場において課題となっている。これまでに我々は、タンパク質の結晶化から前処理、X 線結晶構造解析までの過程をシームレスでタンパク質の結晶に一切触れることなく操作可能な機能集積化マイクロ流体デバイスを開発した (*Anal. Sci.*, 2012, *Anal. Chem.*, 2015)。また、微小な結晶化空間 (10-500 μm) でのタンパク質の結晶化挙動に着目し、結晶構造解析に適したタンパク質の単結晶を簡便に作製可能な技術を確認し、デバイス化を行ってきた (*Chem. Commun.*, 2012, *Chem. Eur. J.*, 2014, *CrystEngComm*, 2016, *ACS Omega*, 2020)。また、マイクロ流体デバイスを用いて、数 μL のサンプルからタンパク質-リガンド複合体の立体構造を生理条件で高速に決定する新たな測定法の開発に取り組んだ (*Chem. Sci.*, 2020) (図3)。開発したデバイスと自動データ処理システムを組み合わせることで、生体に近い条件において、タンパク質の立体構造を簡便に決定することができた。また、タンパク質とリガンド複合体の調製から構造決定までのプロセスを半自動的にを行い、6 種類の新規タンパク質-リガンド複合体の構造決定に成功した。今後、デバイスの大規模化を進めることで創薬開発など産業利用への応用が期待できる。

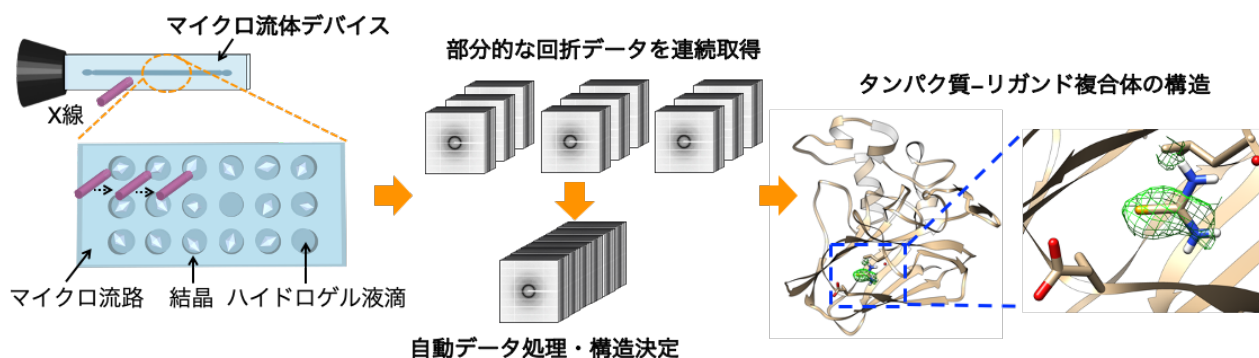


図3 FBDD への応用に向けた新たなタンパク質-リガンド複合体構造解析法

謝辞

日本化学会北海道支部奨励賞という荣誉ある賞を受賞し、大変光栄に存じます。選考に携わった先生方や事務局の皆様へ感謝申し上げます。本受賞に関して、実験に携わった研究室の学生の皆様と研究室を主催する渡慶次学教授 (北大・工) のご指導・ご協力に深く感謝申し上げます。本奨励賞を励みにとり、より一層研究に励みたいと思います。