

## 脂質ナノ粒子を利用する検出やイメージングの展望



宇田 亮子

### 1 はじめに

昨年、コロナワクチン接種券が自宅に届いた。同封されていた成分表を眺めると有効成分は mRNA。添加物としてはホスファチジルコリン、コレステロール、ポリエチレングリコール結合脂質、緩衝液成分…筆者には慣れ親しんだ物質名が列記されていた。ワールドワイドな科学技術と自分の研究との微かな接点を勝手に感じ、筆者は「コロナワクチンはどうなっているかという」と家人に熱弁をふるうも、最後には煙たがられてしまった。mRNA ワクチンの詳細は他を参照頂くとしてごく簡単に述べると、mRNA はイオン化脂質との錯体として脂質ナノ粒子に入っている<sup>1)</sup>。細胞内にエンドサイトーシス経路で取り込まれた脂質ナノ粒子は、イオン化脂質が電荷を獲得してエンドソームからの脱出を促し mRNA を細胞質に放出する<sup>2)</sup>。本稿では、接種券の受け取りを発端として筆者が感じた脂質ナノ粒子の検出やイメージングへの可能性について述べたい。

### 2 脂質ナノ粒子とは

脂質ナノ粒子は、脂質などの界面活性剤で構成される 10~1000 nm サイズの粒子であり、リポソームやエマルションなども脂質ナノ粒子だといえる。しかしここでは狭義を採用し、脂質ナノ粒子とは mRNA ワクチンに使われたような固体脂質ナノ粒子またはナノ構造脂質キャリアを指すこととする。図 1 に典型的な脂質ナノ

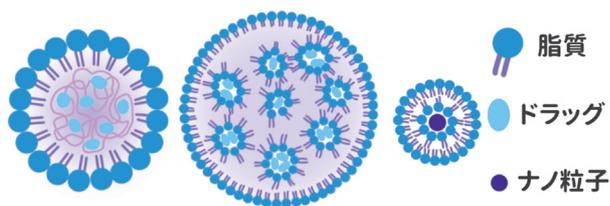


図 1 典型的な脂質ナノ粒子の構造

粒子の構造を示す。脂質ナノ粒子は中央に固体や液晶の脂質コアまたは逆ミセル構造体を有している。そのコア部を覆うのは、リン脂質に加えて脂肪酸や脂肪族アルコール、グリセリド、ワックスといった界面活性剤であり、1 分子膜でなく 2 分子膜となることもある。また、金属ナノ粒子のみがコア部を構成する場合でも脂質ナノ粒子としている報告もある。

### 3 脂質ナノ粒子の特徴

「脂質ナノ粒子」の言葉が現れたのは 1990 年代の初めであり、ナノテクノロジーやナノサイエンスの幕開けと同時期であった。一方でリポソームは 1960 年代発見と歴史が古く、研究者には長くなじみがあり（筆者もそのうちの一人）、多くの研究が積み重ねられてきた。リポソームについては本誌にも多くの解説があるためそちらに譲るとして、ここでは脂質ナノ粒子の特徴をリポソームと比較して述べたい。リポソームは脂質二分子膜からなる閉鎖小胞体であり、内部に水相を持つ構造を有しており、その調製には有機溶媒を用いた複雑な工程が必要である。一方で脂質ナノ粒子の調製には、高圧ホモジナイザー、高速攪拌、超音波処理といった、有機溶媒を使わない大量生産が容易な方法を選ぶことができる。また脂質ナノ粒子はリポソームに比べて安定であり、キャパシティにも優れている。加えて、コア内部では分子運動が抑制され担持物の放出を正確に行うことができる。生体内で分解を受ける際にリポソームでは内水相の担持物がバーストする恐れがあるが、脂質ナノ粒子コア部の崩壊は 0 次反応となるため、担持物の放出を緩やかに継続できる<sup>3)</sup>。

とはいえ、先行のリポソームで培われてきた技術は脂質ナノ粒子にも適用でき、実際に多くの手法が取り入れ

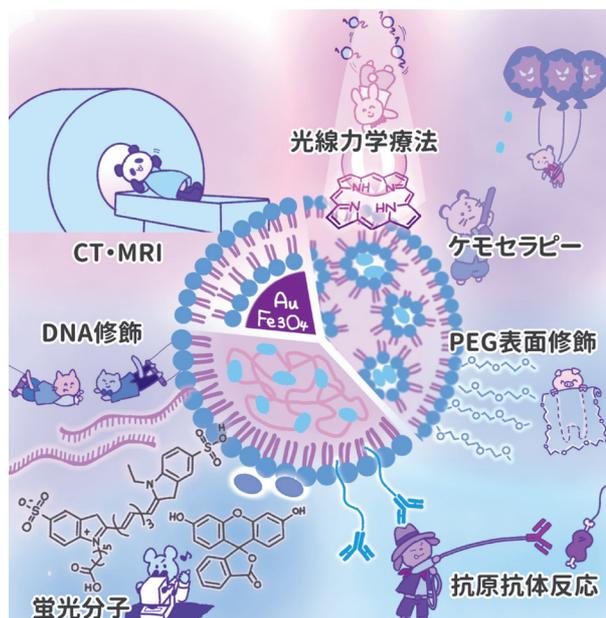


図 2 脂質ナノ粒子の修飾と機能の搭載

られている。そのうちのひとつが脂質膜表面への修飾である(図2)。代表的なものに mRNA ワクチンにも使われたポリエチレングリコール(PEG)がある。PEGで表面修飾されたリポソームは、食細胞による血液からの除去を回避できるうえ、表面の性質を改善し血中滞留性を大きく向上させる。そのため医療目的の脂質ナノ粒子にはPEG修飾が必ずと言ってよいほど行われている。またPEG修飾に併せて、リガンドやペプチドまたは抗体を脂質膜表面に結合させることも可能であり、特定細胞の認識と標的化を目指した薬物送達システムの研究が盛んに行われている。検出を目的としたアプローチでは、蛍光分子やDNAを表面修飾し、細胞やアポトーシスまたはRNAの検出を狙ったものもある<sup>4)5)</sup>。

#### 4 バイオイメージングとセラノスティクス

核磁気共鳴画像法(MRI)やコンピュータ断層撮影(CT)でのイメージングにおいても、脂質ナノ粒子を用いた解像度向上の試みがなされている。たとえばMRIでは、コントラスト増強剤のGdやMnを脂質ナノ粒子に担持させることで緩和度が増加した<sup>6)</sup>。また脂質ナノ粒子は金属ナノ粒子の担持にも使われており、Auナノ粒子を含むことで腫瘍のCTイメージング、酸化鉄などのナノ粒子ではMRIイメージングが可能となる。また表面修飾による脂質ナノ粒子のラベル化を行えば、蛍光イメージングに対応させることも難しくない。

担持に優れ表面修飾も多彩であることから、脂質ナノ粒子は多機能を搭載できる。技術的な最適化はもちろん必要だが、いわゆる足し算で設計を立てられるところも脂質ナノ粒子の大きな魅力だと筆者は考えている。このような多機能脂質ナノ粒子はバイモダルまたはマルチモダルとされており、代表的なものとして治療と診断を同時に行うセラノスティクスへの展開が挙げられる。例えば脂質ナノ粒子に担持させた酸化鉄ナノ粒子によってMRIイメージングを行い狙いを定め(診断)、同じく担持したポルフィリンにより光線力学療法を施す(治療)というものである<sup>7)</sup>。さらにはこの“足し算”を発展させて、ケモセラピー、光線力学療法、フォトサーマ

ル療法の複数の治療法を一つの脂質ナノ粒子に担わせることも提案されている<sup>8)</sup>。

#### 5 おわりに

この数年、我が国を含めた多くの国で mRNA ワクチンの接種が実施された。この事実は、治療・イメージング用プラットフォームとしての脂質ナノ粒子の地位を格段に向上させたと筆者は感じている。また次世代型医療として、年齢やライフスタイル、生活環境、共存疾患などの患者の情報に基づいた個別化医療が示唆されている。将来、それらの情報に対応したマルチモダルな脂質ナノ粒子が患者ごとに調製され個別化医療を支える日が(筆者もそのお世話になる日が)来るかもしれない。

#### 文 献

- 1) Y. Eygeris, M. Gupta, J. Kim, G. Sahay : *Acc. Chem. Res.*, **55**, 2 (2022).
- 2) K. A. Hajj, K. A. Whitehead : *Nat. Rev. Mater.*, **2**, 17056 (2017).
- 3) R. H. Muller, K. Mader, S. Gohla : *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **50**, 161 (2000).
- 4) G. A. F. van Tilborg, W. J. M. Mulder, N. Deckers, G. Storm, C. P. M. Reutelingsperger, G. J. Strijkers, K. Nicolay : *Bioconjugate Chem.*, **17**, 741 (2006).
- 5) X. Peng, Z. B. Wen, P. Yang, Y. Q. Chai, W. B. Liang, R. Yuan : *Anal. Chem.*, **91**, 14920 (2019).
- 6) E. Andreozzi, P. Wang, A. Valenzuela, C. Tu, F. Gorin, M. Dhenain, A. Louie : *Bioconjugate Chem.*, **24**, 1455 (2013).
- 7) X. Liang, M. Chen, P. Bhattarai, S. Hameed, Y. Tang, Z. Dai : *ACS Nano*, **15**, 20164 (2021).
- 8) H. Xu, Y. Han, G. Zhao, L. Zhang, Z. Zhao, Z. Wang, L. Zhao, L. i Hua, K. Naveena, J. Lu, R. Yu, H. Liu : *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **12**, 52319 (2020).



宇田亮子 (Ryoko Uda)

奈良工業高等専門学校(〒639-1080 奈良県大和郡山市矢田町22)。大阪大学大学院工学研究科物質生命工学専攻博士前期課程修了。博士(工学)。《現在の研究テーマ》分子集合体、機能性材料。《趣味》旅行、子供と家で行う科学実験。  
E-mail : ryoko@chem.nara-k.ac.jp