

マンノシルエリスリトールリピッド含有 LNP の合成と核酸導入活性

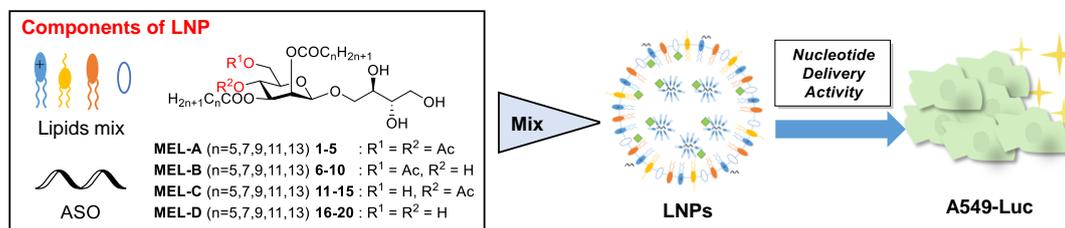
(慶大理工¹・阪大微研²・阪大 CiDER³・阪大 CAMaD⁴・医薬健栄研⁵) ○伊波 美鈴¹・安齋 樹^{2,3}・渡辺 登喜子^{2,4}・阿曾 古都美⁵・笠原 勇矢⁵・戸嶋 一敦¹・高橋 大介¹
 Synthesis of Mannosylerythritol Lipid-Containing LNPs and Their Nucleotide Delivery Activities (¹Faculty of Science and Technology, Keio University, ²Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, ³Center for Infectious Disease Education and Research, Osaka University, ⁴Center for Advanced Modalities and DDS, Osaka University, ⁵National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition) ○Misuzu Iha,¹ Itsuki Anzai,^{2,3} Tokiko Watanabe,^{2,4} Kotomi Aso,⁵ Yuuya Kasahara,⁵ Kazunobu Toshima,¹ Daisuke Takahashi¹

Our laboratory synthesized 20 mannosylerythritol lipids (MELs) **1-20** with different types and fatty chain lengths. In this study, each MEL-containing lipid nanoparticle (LNP) encapsulating antisense oligonucleotides (ASO) was synthesized, and then, their nucleotide delivery activities were evaluated by luciferase assay. As a result, MEL-A (n=9) **3** improved not only the storage stabilities but also the nucleotide delivery activities of LNPs.

Keywords : Mannosylerythritol Lipid (MEL); Lipid Nanoparticle; Antisense Oligonucleotides; Drug Delivery System; Nucleotide Delivery Activity

マンノシルエリスリトールリピッド(MEL)は抗菌活性、肌荒れ改善活性、および遺伝子導入活性などの種々の生物活性を有することから、近年注目を集めている¹⁾。このような背景の中、当研究室では、マンノースの4位及び6位のAc化様式(A-D)と脂肪鎖長が異なる(n = 5, 7, 9, 11, 13) 計20種類のMEL **1-20**を化学合成後、構造活性相関研究を展開してきた²⁾。本研究では、ルシフェラーゼ(Luc)に対するアンチセンス核酸(ASO)³⁾を内包した各種MEL含有脂質ナノ粒子(LNP)を合成後、LNPの粒径測定による保存安定性とLucアッセイによる核酸導入活性を評価した。

まず、作製した各種MEL含有LNPに対して粒径測定を行った。その結果、MEL-A (n=7) **2**およびMEL-A (n=9) **3**を添加した場合、MEL非添加のコントロールと比較して、LNPの粒径を約20 nm小さく制御可能であることを見出した。次に、4℃で1か月間保存後のLNPの安定性を粒径測定により評価した結果、**3**が保存安定性に寄与することを初めて見出した。最後に、MEL含有LNPをヒト肺がん細胞A549-Lucに投与し、Lucアッセイによる核酸導入効率を評価した。その結果、**2**および**3**が核酸導入活性を向上させることを見出した。以上より、MEL-A(n=9) **3**含有LNPが高い保存安定性と核酸導入活性を有する有望なDDSキャリアであることを明らかにした。



- 1) **Review**: Morita, T.; Fukuoka, T.; Imura, T.; Kitamoto, D. *J. Oleo Sci.* **2015**, *64*, 133.
- 2) a) **Review**: Takahashi, D.; Toshima, K. *J. Oleo Sci.* **2024**, *73*, 539. b) Meng, J.; Yasui, C.; Shida, M.; Toshima, K.; Takahashi, D. *Chem. Eur. J.* **2024**, *30*, e202401319.
- 3) Osawa, T.; Kita, R.; Kasahara, Y.; Yamaguma, H.; Nakayama, T.; Kamada, H.; Obika, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2024**, *110*, 117814.