

## 【件名】

核酸を細胞内に送達するための脂質膜構造体

## 【背景・研究の目的】

抗原ポリペプチドをコードする DNA を投与して所望の免疫応答を誘導する DNA ワクチンが、がんの治療を中心に注目されている。

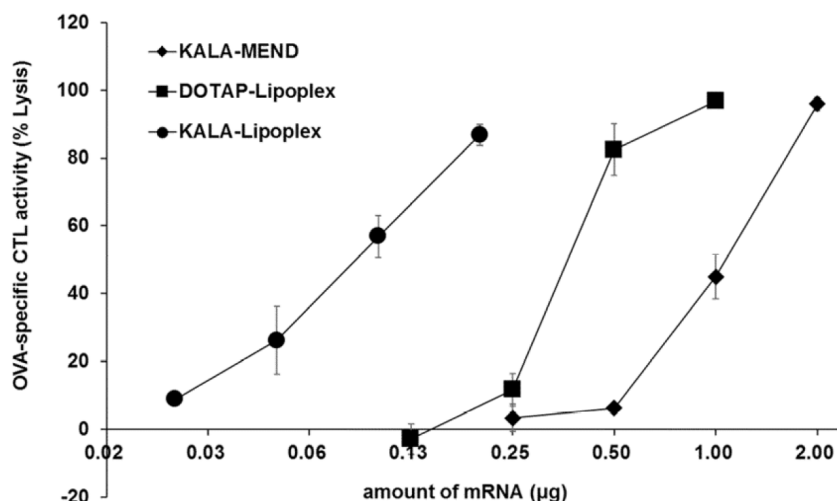
KALA ペプチドは、K-A-L-A (K はリジン、A はアラニン、L はロイシン) というアミノ酸配列の繰り返し単位を含む短鎖のポリペプチドであり、DNA とコンプレックスを形成することが知られている。この KALA ペプチドが、リポソームの核内移行を促進する特性に基づき、DNA とポリカチオンとの複合体を、KALA ペプチドやその改変ペプチドで修飾された脂質膜で封入したリポソームを用いて、免疫細胞、特に樹状細胞の核内に DNA を送達する技術が既に開発されている。

しかしながら、核酸を封入したリポソームを用いたトランスフェクションでは、エンドサイトーシスによる細胞内へのリポソームの取り込み、エンドソームから細胞質へのリポソームの脱出、細胞核内へのリポソームの移行と細胞核内での核酸の放出、核酸の転写、タンパク質の翻訳、さらに細胞表面への抗原提示等、送達された核酸の機能の発揮までに多数のプロセスが要求される。

本研究は、細胞（特に、抗原提示細胞）内に核酸を送達して、核酸にコードされた抗原ポリペプチドをより効率的に発現させるための新たな細胞内核酸送達手段を提供することを目的とする。

## 【研究成果の概要】

本研究グループは、抗原ポリペプチドをコードする核酸として DNA ではなく RNA を採用し、さらにこれを KALA ペプチドやその改変ペプチドで修飾された脂質膜から構成されたリポソーム内に封入するのではなく、リポソーム表面に保持させることにより、細胞（特に、抗原提示細胞）内への導入効率が向上し、RNA にコードされた抗原の提示活性を高めることに成功した。抗原ポリペプチドをコードする RNA を、KALA 修飾リポソーム内に封入したときよりも、KALA 修飾リポソームの表面に保持させた方が、1/10 以下の RNA 量で、同等の抗原特異的 CTL を誘導することができた。



図：CTL 誘導活性の比較

KALA-MEND：mRNA を KALA 修飾リポソームに封入

DOTAP-Lipoplex：mRNA を KALA 非修飾リポソーム表面に保持

KALA-Lipoplex：mRNA を KALA 修飾リポソーム表面に保持



**【特許出願状況】**

特願 2019-555402

**【優位性】**

少ない核酸量で、該核酸にコードされたポリペプチドの高発現を実現できるので、核酸ワクチンとして使用した場合、抗原提示細胞による抗原の提示活性を強化することができる。

**【応用例】**

核酸ワクチンのキャリアとしての使用。

**【発明者】**

秋田英万

**【連絡先】**

千葉大学 未来医療教育研究機構

Tel: 043-226-2832 e-mail: mirai-shien@chiba-u.jp