

Press Release

報道解禁：日本時間 2021 年 9 月 11 日午前 0 時

をよく取り込むことが分かりました。一方で、リンパ球や顆粒球などほかの免疫細胞へはほとんど取り込まれませんでした。次に生分解性 LNP を送達物質として用いることで、マクロファージに発現する遺伝子の発現を抑制できるかについて評価しました。マクロファージは炎症性疾患の増悪化に関与することが知られています。そこで生分解性 LNP に内包させる siRNA の標的分子として、マクロファージで強く発現し、炎症の誘導に重要な転写因子 IRF5 を選択しました。IRF5 に対する短い二本鎖 RNA (siRNA) を内包した生分解性 LNP (si $lrf5$ -LNP) をマウスに投与したところ、肝臓などさまざまな臓器のマクロファージにおいて IRF5 の発現が 7 日間以上も抑制されることが分かりました。以上の結果は、生分解性 LNP を siRNA の送達物質として利用することで、組織に存在するマクロファージにおいて長期的に遺伝子発現を抑制できることを示しています。

さらに、炎症性疾患における生分解性 LNP の有用性を調べるために、肝臓に存在するマクロファージが疾患発症に重要な役割を果たすことが知られている、コンカナバリン A (レクチンの一種) 投与マウス肝炎モデルを用いて評価しました。まず、IRF5 遺伝子を欠損したマウスでは肝障害が改善されることを明らかにし、これは IRF5 が肝炎における治療標的となることを示しています。次に、si $lrf5$ -LNP を投与したところ、炎症を引き起こす物質である TNF や IL-6 といった炎症性サイトカインの産生が減少し、肝障害が抑制されることが分かりました (図 1)。

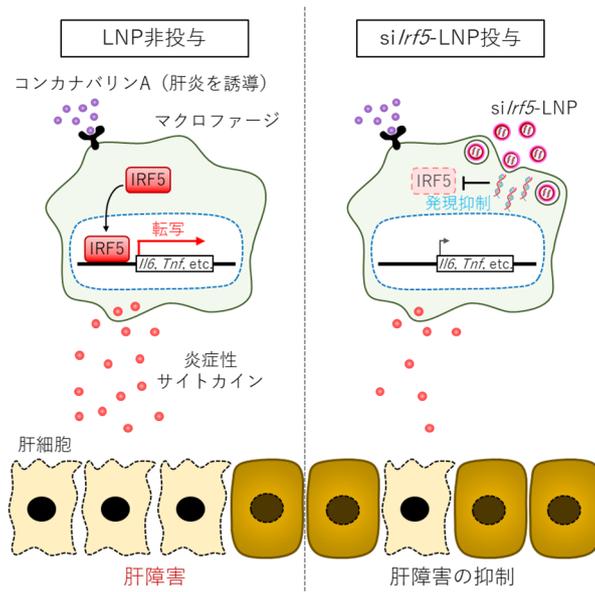


図 1 本研究結果から考えられる生分解性 LNP による肝炎の予防効果

今後の展開

本研究から、生分解性 LNP を用いた siRNA のマクロファージへの送達が発炎症性疾患の治療のための有効な手段になる可能性が示されました。また生分解性 LNP は生体内におけるマクロファージの機能を調べる研究にも有用と考えられます。今後は生分解性 LNP の取り込み効率のさらなる改善等を行い、新たな治療法開発へ繋げていきたいと考えています。

報道解禁：日本時間 2021 年 9 月 11 日午前 0 時

研究費

本研究は、文部科学省「先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム 翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成」(産学連携協働企業としてエーザイ株式会社からのマッチングファンドを含む)、エーザイ株式会社からの共同研究費、日本学術振興会科学研究費助成事業の支援を受けて実施されました。

論文情報

タイトル： *Irf5* siRNA-loaded biodegradable lipid nanoparticles ameliorate concanavalin A-induced liver injury.

著者： Wataru Kawase*, Daisuke Kurotaki*, Yuta Suzuki, Hiroshi Ishihara, Tatsuma Ban, Go R. Sato, Juri Ichikawa, Hideyuki Yanai, Tadatsugu Taniguchi, Kappei Tsukahara, and Tomohiko Tamura (*Co-1st authors)

掲載雑誌： *Molecular Therapy - Nucleic Acids*

DOI: 10.1016/j.omtn.2021.08.023

参考

用語説明

- *1 マクロファージ：免疫において重要な役割を持つ免疫細胞の一種。体内に侵入してきた病原体などの異物を食べて死滅させるが、過剰に活性化することで炎症性疾患の原因ともなる。
- *2 転写因子：ゲノム上の DNA 配列を認識・結合して遺伝子の発現を制御するタンパク質。
IRF5：自然免疫応答において働く転写因子。
- *3 RNA 干渉：siRNA により特定の遺伝子の発現が抑制される現象。

参考文献

Suzuki, Y., Hyodo, K., Suzuki, T., Tanaka, Y., Kikuchi, H. and Ishihara, H. Biodegradable lipid nanoparticles induce a prolonged RNA interference-mediated protein knockdown and show rapid hepatic clearance in mice and nonhuman primates. *Int J Pharm.* 519, 34-43, 2017.