

<令和5年度助成>

## 食品の安全品質管理に向けたウイルス・細菌を無毒化する 膜変形リポソームの設計

内田 紀之

(東京農工大学 工学部 応用化学科)

### 本研究の目的

食品に対するウイルス・細菌の混入は食品の安全衛生管理において重要な項目である(図1)。実際、食中毒の原因においてウイルス・細菌の混入はおおよそ90%を占めている。また、ウイルス・細菌の混入は食中毒の問題だけでなく、食料の安定供給においても大きな影響を与える。例えば、世界で年間1億トン以上が生産され、日本でも身近な果物として知られるバナナは、近年カビの一種である「フザリウム菌」の猛威により、絶滅の危機に瀕しており、生産量が激減している。また、このような食の衛生問題は様々なSDGs(目標No2:“飢餓をゼロに”、目標No3:“すべての人に健康と福祉を”、目標No1:“貧困をなくそう”、目標No10:“人や国の不平等をなくそう”、目標No15:“陸の豊かさを守ろう”など)

の課題目標と大きく関連している。もし、食品に混入しているウイルス・細菌を効率的かつ簡便の不活化することができる材料が実現できれば、世界規模の課題である食品衛生管理におけるインパクトは計り知れない。筆者は、膜変形リポソームを利用したウイルス・細菌の高効率の無毒化剤を開発に成功し、食品衛生管理材料としての実用化を目指した。

### ウイルスを取り込み無毒化する膜変形リポソーム

筆者は最近、表面に相互作用したウイルスを小胞内部へと高効率で取り込むことが可能な膜変形リポソームの開発に成功している。この膜変形リポソームは膜中に埋め込まれた受容体分子がアニオン生粒子との接着に応答して膜上で自己集合し、外側から内側への小胞分裂を誘導する。本研究課題では、モ



図1 食品へのウイルス・細菌の混入によって引き起こされる食中毒や農作物被害の例

デルケースとして、マイクロサイズのファージウイルスを膜変形リポソームに作用させると、膜変形部位にファージウイルスが集積し、リポソーム内部へと取り込まれた（図 2A）。また、封入されたファージウイルスは外部環境から遮断され、高効率で無毒化された。例えば、溶液中にファージウイルスの感染対象である大腸菌を共存させると、その感染性が激減した（図 2B）。この膜変形リポソームによる本無毒化技術はウイルス・細菌を分解することなく無毒化することができるため、作用させる無毒化剤の使用を最小限に抑えた、生体適合性の高い材料を設

計する上で理想的である。

プロトタイプのリポソームは数工程の有機合成（2週間以上の期間）を必要とする受容体分子を使用しており、実用するのが困難であった。そこで、次に筆者は最近、この問題の解決に向け、1～2日で合成可能なペプチド脂質受容体分子を合成した。このペプチド受容体をリポソームに導入することで、高い生体適合性を維持した上でウイルスが封入可能な膜変形を誘導できることを見出した（特願 2024-28328、特願 2024-28329）。

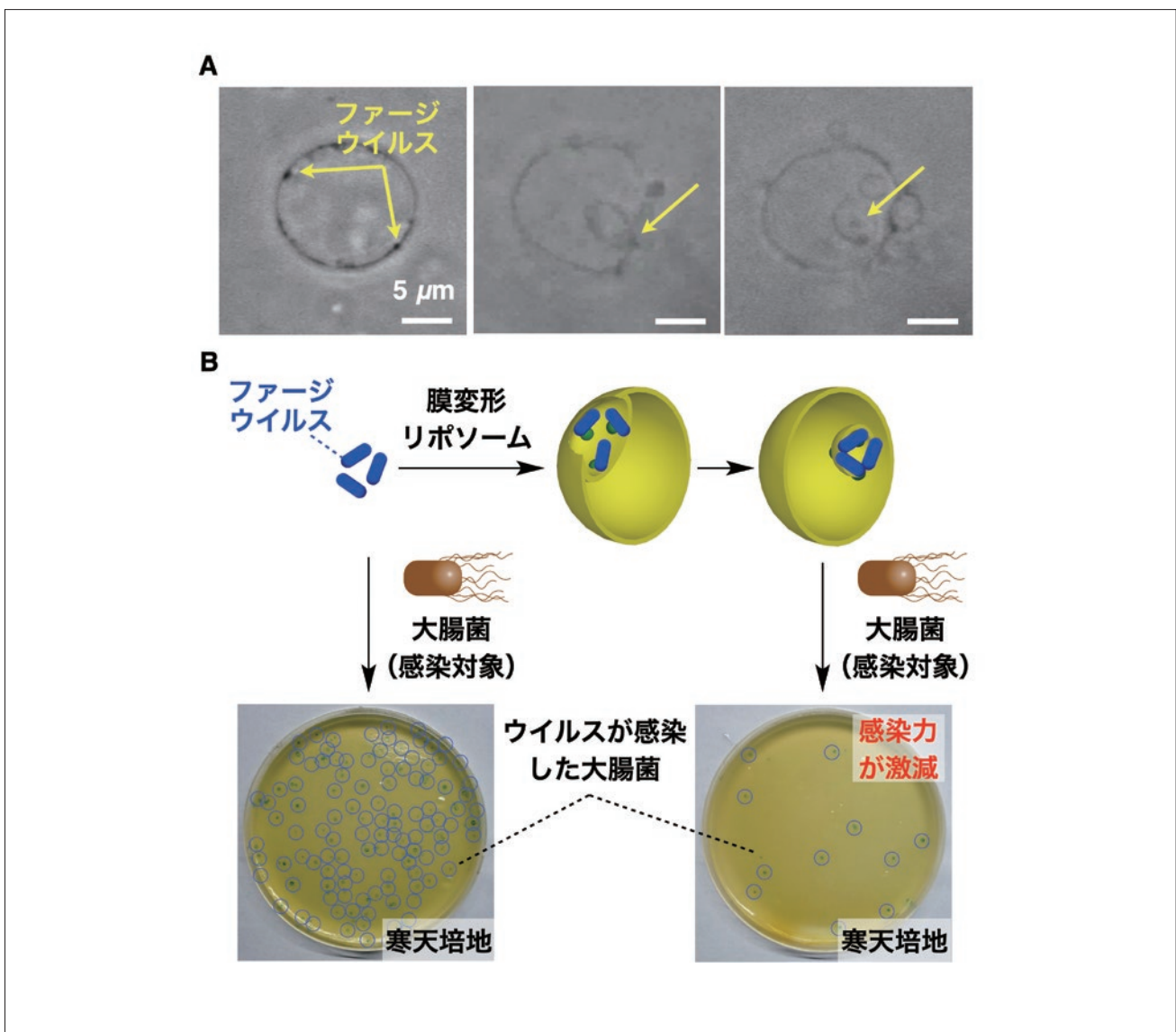


図2 先行研究におけるファージウイルスを取り込む膜変形リポソーム (A)、および封入によるファージウイルスの無毒化 (B)

## 謝 辞

本研究の遂行にあたり、研究助成を賜りました公益財団法人 浦上食品・食文化振興財団に厚く御礼を申し上げます。

## 特許：

- 1) 特願 2024-28328・内田紀之；村岡貴博；石坂龍・両親媒性化合物、リン脂質構造体、およびリン脂質構造体の製造方法・国立大学法人東京農工大学・2024/2/28
- 2) 特願 2024-28329・内田紀之；村岡貴博；石坂龍・リン脂質構造体の形態制御方法およびリン脂質構造体・国立大学法人東京農工大学・2024/2/28
- 3) 特願 2024-100713・村岡貴博；内田紀之；野地博行・有機物の濃縮方法、有機物の検出方法、及び有機物の濃縮に用いるためのキット・国立大学法人東京農工大学・2024/6/21
- 4) 特願 2024-081283・村岡貴博；内田紀之；吉澤憲・ベンシクル結合性化合物及びその使用・国立研究開発法人科学技術振興機構・2024/5/17
- 5) 特願 2023-181844・村岡貴博；内田紀之；近藤詩織・ドロプレット制御装置、ドロプレット制御方法、及び組成物・国立研究開発法人科学技術振興機構・2023/10/23

## 論文：

- (1) Transdermal delivery of paclitaxel-anionic nanoparticles to epidermis layer, pterostilbene, and pterostilbene glycoside, and their application for treatment of skin cancer and wrinkle  
Hiroki Hamada\*, Daisuke Uesugi, Kohji Ishihara, Ryusuke Hosoda, Kei Shimoda, Atsuhito Kuboki, Noriyuki Uchida, Yuya Kiriake  
*Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.* 2024, 13, 1-7. DOI: 10.20546/ijcmas.2024.1304.001
- (2) ROS-responsive methionine-containing amphiphilic peptides impart enzyme-triggered phase transition and antioxidant cell protection  
Yoshika Hara, †Ken Yoshizawa, †Atsuya Yaguchi, Hirotsugu Hiramatsu, Noriyuki Uchida\*, Takahiro Muraoka\*  
*Biomacromolecules* 2024, 25, 3499-3506.

- (3) Hybridization of tannic acid with Technol PG liposomes  
Toru Tasaka Hiroki Hamada\*, Noriyuki Uchida\*  
*Nat. Prod. Commun.* 2024, *Accepted*.
- (4) Activator of KAT3 histone acetyltransferase family ameliorates the low latent inhibition in a neurodevelopmental disorders model, syntaxin 1A abraded mice  
Takahiro Nakayama\*, Akash Kumar Singh, Noriyuki Uchida, Toshiyuki Fukutomi, Yasuo Terao, Hiroki Hamada, Takahiro Muraoka, Eswaramoorthy E Muthusamy, Tapas Kumal Kundu, Kimio Akagawa  
*Cell Rep.* 2024, 43, 114101.
- (5) Effects of the magnetic orientation of M13 bacteriophage on phage display selection  
Shuxu Wang, Noriyuki Uchida\*, Kento Ueno, Teruhiko Matsubata, Toshinori Sato, Takuzo Aida\*, Yasuhiro Ishida\*  
*Chem. Eur. J.* 2023, DOI: 10.1002/chem.202302261.
- (6) Self-assembling materials functionalizing bio-interfaces of phospholipid membranes and extracellular matrices  
Noriyuki Uchida, Takahiro Muraoka\*  
*Chem. Commun.* 2023, 59, 9665-9782.
- (7) Design of supramolecular nanosheets for drug delivery applications  
Noriyuki Uchida\*  
*Polymer Journal* 2023, 55, DOI: 10.1038/s41428-023-00788-3.
- (8) Dispersion of manganese dioxide particles using anionic Technol PG and sodium cholate in the preparation for application as films on substrates  
Noriyuki Uchida\*, Masayoshi Yanagi, Hiroki Hamada\*  
*Nat. Prod. Commun.* 2023, 18, DOI: 10.1177/1934578X231163386.
- (9) Endocytosis-like vesicle fission mediated by a membrane-expanding molecular machine enables virus encapsulation for in vivo delivery  
Noriyuki Uchida\*, Yunosuke Ryu, Yuichiro Takagi, Ken Yoshizawa, Kotono Suzuki, Yasutaka Anraku, Itsuki Ajioka, Naofumi Shimokawa, Masahiro Takagi, Norihisa Hoshino, Tomoyuki Akutagawa, Teruhiko Matsubara, Toshinori Sato, Yuji Higuchi, Hiroaki Ito, Masamune Morita, and Takahiro Muraoka\*  
*J. Am. Chem. Soc.* 2023, 145, 6210-6220.

## **Design of membrane-deformed liposomes that detoxify viruses and bacteria for food safety and quality control**

**Noriyuki UCHIDA**

*Tokyo University of Agriculture and Technology,  
Graduate School of Engineering*

The contamination of food with viruses and bacteria is an important factor in food safety and hygiene management. In fact, such contamination accounts for roughly 90% of the causes of food poisoning. In addition to the issue of food poisoning, contamination with viruses and bacteria also has a major impact on the stable supply of food. If a material that can efficiently and easily inactivate viruses and bacteria in food could be realized, the impact on food hygiene management, which is a global issue, would be immeasurable. The author has succeeded in developing a highly efficient nontoxic agent for viruses and bacteria using membrane-deforming liposomes, and aims to put it to practical use as a food hygiene management material.

The author has recently succeeded in developing a membrane-deforming liposome that can efficiently incorporate viruses that interact with its surface into the interior of the vesicle. These membrane-deforming liposomes self-assemble on the membrane in response to the adhesion of anion particles to receptor molecules embedded in the membrane, inducing vesicle fission from the outside to the inside. In this research project, as a model case, when micro-sized phage viruses were made to act on membrane-deforming liposomes, these viruses accumulated at the membrane deformation sites and were taken into the interior of the liposomes. In addition, the encapsulated phage viruses were isolated from the external environment and detoxified with high efficiency. For example, when *E. coli*, which is a target of phage virus infection, co-existed in the solution, its infectivity was greatly reduced. This membrane-deforming liposome-based detoxification technology is ideal for designing highly biocompatible materials that minimize the use of detoxifying agents, as it can detoxify viruses and bacteria without degrading them. However, the prototype membrane-deforming liposome uses receptor molecules that require several organic synthesis steps (lasting more than two weeks), making it difficult to put into practical use. Therefore, the author recently synthesized a peptide lipid receptor molecule that can be synthesized in 1-2 days, in order to solve this problem. By introducing this peptide receptor into liposomes, it was found that membrane deformation which can encapsulate viruses can be induced while maintaining high biocompatibility.

