

森 健 (九大院工)

免疫系は自己と非自己を識別しており、自己由来の分子は寛容し、非自己である病原体は排除する。生体内で用いる材料や医薬品は人工物であり、免疫系から排除されてしまう。これから逃れる戦略として、免疫系が認識できないものを創るか、あるいは免疫系の寛容を導くことが考えられる。これらの2つの戦略に対する私たちの試みをご紹介します。

### 1. 免疫系の認識回避

ポリエチレングリコール (PEG) は、免疫系に認識されないステルスポリマーと考えられてきたが、PEG を体内に投与すると、抗 PEG 抗体が産生され、PEG 化された医薬品が排除されてしまうことが分かってきた。また、私たちは日常生活で PEG に暴露されていることから、すでに PEG 抗体を持っている人が多く存在する。これまで、医薬品の血中滞留性を延長するために PEG 化は重要な戦略であったが、以上の理由で、PEG 化医薬品は承認されにくくなっている。そこで、PEG とは異なり「真のステルスポリマー」の開発が始まっている。有望なものとして、ポリカルボキシベタイン (PCB) が知られており、複数のグループが PCB は抗体を産生させないと報告してきたが、我々は PCB も抗体を誘導することを報告した。<sup>1)</sup> そしてなぜ既報において抗体産生しないという誤った結論を導いてしまったか、その理由も明らかにした。免疫系を逃れるのは簡単ではないのである。真のステルスポリマー設計の指針が得られないだろうか？そこで、私たちは、PEG が抗体を誘導するメカニズムからそのヒントを得ることを考え、抗体産生の最初のステップとなる B 細胞受容体が PEG を認識する様子を結晶構造解析とシミュレーションで明らかにした。<sup>2)</sup> その結果、ステルスポリマー設計のヒントが得られたので皆さんと共有したい。

### 2. 免疫寛容の誘導

最近、マンノースのポリマーであるマンナンによって樹状細胞 (DC) を刺激すると、寛容性の DC が誘導されることが報告された。マンノースは、自己タンパク質の N 型糖鎖に含まれており、N 型糖鎖が脱シアル化された際に現れる。細胞外タンパク質は、その寿命を終えるまでの間に、Lys の糖化や Asn の脱アミノ化をはじめとする種々の化学修飾が起こる。これらの「劣化した」自己タンパク質に対して免疫が活性化しないための安全装置として、マンノース結合タンパク質に対して免疫寛容が誘導されると考えられる。そこで、我々は、このマンナンの性質を利用して、任意の抗原タンパク質に対する寛容を誘導するナノ粒子製剤を開発した。マンナンとしてマンノプロテイン (酵母由来) を用い、種々の抗原に対して簡便な手順で作製できる手法を確立した。得られたナノ粒子は、動物実験において、期待通り効率的に抗原に対する免疫寛容を誘導でき、結果として高いアレルギー治療効果を示した。

1) T. Ryujin et al., *Int. J. Pharm.* **586**, 119521 (2020).

2) Y. Liu et al., in preparation.

3) S. Li et al., submitted.

#### PROFILE

森健 (九州大学大学院工学研究院 准教授)

2001 年九州大学大学院工学研究科博士課程修了。徳島大学工学部で助手ののち、現在に至る。その間、デューク大学医用工学科 客員研究員など。専門は医用化学。2010 年度の高分子学会奨励賞。座右の銘は大器晩成。大器晩成を信じて大きな夢を持って研究しています。