

小出裕之（静岡県大薬）

生体内で標的分子に結合して、その機能（毒性）を中和可能な材料開発が、特に医薬品開発において求められている。現在抗体がその代表例として存在しており、毎年のように抗体医薬が上市されている。それでも、抗体の開発コストの高さや不安定さは課題となっている。抗原-抗体間の強く特異的な結合は、静電的相互作用や疎水性相互作用など非共有結合の多点結合により成立している。我々は、これら相互作用を模倣し、安価で安定な機能性モノマーをラジカル重合により粒子合成することで、蜂毒のメリチンやがんの増殖因子、敗血症の増悪因子であるヒストンを中和するナノ粒子を開発してきた¹⁾。しかし、ラジカル重合により合成される高分子は配列や分子量が不均一であるため、標的への親和性や特異性の獲得に限界がある。

本研究では、完全に配列・構造が規定された精密高分子、均一オリゴマー（Homo-Oligo）を薬物送達キャリアであるリポソーム（Lip）に搭載することで（Homo-Oligo-Lip）、高い標的認識能と安全性を有する標的分子吸着剤の開発を試みた。本研究では、敗血症の原因タンパク質の一つであるヒストンを標的モデルタンパク質とし²⁾、血液中ヒストンを中和する HOMO-Oligo-Lip を開発することで、敗血症治療への応用を試みることにした。ヒストンは、正電荷領域と負電荷領域からなる塩基性タンパク質であるため、Homo-Oligo は負電荷モノマーである Acryl acid (A) と疎水性モノマーである *N-tert*-Butylacrylamide (T) を用いて合成し、リポソームに修飾した。Quartz crystal microbalance (QCM) を用いて HOMO-Oligo-Lip のヒストンに対する結合について検討したところ、修飾する HOMO-Oligo の配列と鎖長によりヒストンへの結合量は変化し、特に A2T1、A2T4、A3T0、A4T0 を修飾した HOMO-Oligo-Lip はヒストンにより多く結合した。次に、*in vitro* において HOMO-Oligo-Lip によるヒストン

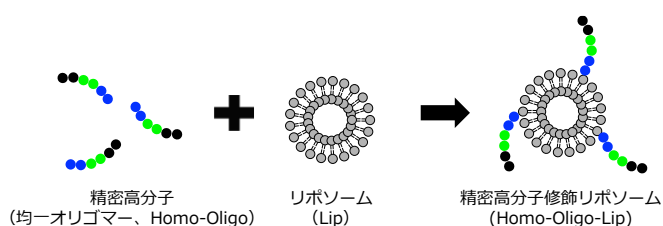


図. 精密高分子を医用に応用するために開発する、精密高分子修飾リポソーム（HOMO-Oligo-Lip）の概略図

依存的な毒性中和効果を評価した。QCM の結果とは異なり、A2T3 を修飾した HOMO-Oligo-Lip が最も高い毒性中和能を示した。最後に、HOMO-Oligo-Lip と血清タンパク質であるアルブミン、IgG、フィブリノーゲン、ApoA-1 との相互作用を解析したところ、HOMO-Oligo-Lip はこれら血清タンパク質を固定化した基盤とはほとんど結合しなかったことから、HOMO-Oligo をリポソームに搭載することで、ヒストンに対する特異性が向上したことが示唆された。以上より、HOMO-Oligo-Lip はヒストンに特異的に結合してその毒性を中和する新規治療薬としての有用性が示された。

1) H. Koide, A. Okishima, Y. Hoshino, Y. Kamon, K. Yoshimatsu, K. Saito, I. Yamauchi, S. Ariizumi, Y. Zhou, T. Xiao, K. Goda, N. Oku, T. Asai, K.J. Shea, *Nat Commu.* **2021**, 12, 5552.

2) J. Xu, X. Zhang, R. Pelayo, M. Monestier, CT. Ammollo, F. Semeraro, FB. Taylor, NL. Esmon, F. Lupu, CT. Esmon. *Nat Med.* **2009**, 11, 1318-1321.

PROFILE

小出裕之（静岡県立大学薬学部 准教授）

2011年に静岡県立大学大学院博士後期課程修了、博士（薬学）を取得。同年 University of California, Irvine Kenneth J. Shea 研究室にて博士研究員。2014年より静岡県立大学薬学部 助教、2018年より静岡県立大学講師、2022年より静岡県立大学准教授。②専門分野は薬物送達学や合成高分子。生体内で標的分子を吸着するナノ粒子開発に従事。③2023年 文部科学大臣表彰若手科学者賞受賞。