

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	バイオミメティックリポソームを用いたタンパク質送達に関する基盤技術の構築				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	小出 裕之
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	江上 寛通
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	小出 裕之

講演題目	バイオミメティックリポソームを用いたタンパク質送達に関する基盤技術の構築
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>抗原-抗体間の強く特異的な結合は、静電的相互作用、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。申請者はこれまで、非共有結合を生み出す様々な官能基を付与した脂質を組み合わせることで、表面に露出した多数の機能性官能基により血液中で標的分子を吸着・中和可能なリポソーム (Bio-mime-Lip) を開発してきた。本研究では、標的分子に強く特異的に結合可能な Bio-mime-Lip 開発技術を応用し、機能性脂質の比率を最適化するという簡便な手法で多種類のタンパク質送達を可能とする革新的な技術を開発し、敗血症治療に応用した。</p> <p>標的タンパク質には、抗酸化酵素であるスーパーオキシドディスムターゼ (SOD) とカタラーゼ (CAT) を選択し、活性酸素によって引き起こされる炎症性疾患の治療を目指した。Bio-mime-Lip は、正電荷脂質、疎水性脂質、中性脂質の 3 種類を用いて調製した。Bio-mime-Lip の標的タンパク質に対する結合親和性を水晶振動子マイクロバランスにより評価したところ、カチオン性脂質 80%、疎水性脂質 10%、中性脂質 10% で調製した Bio-mime-Lip 4 が SOD と、カチオン性脂質 70%、疎水性脂質 10%、中性脂質 20% で調製した Bio-mime-Lip 6 が CAT に対して最も高い親和性を示した。凍結融解法を用いることで、最適化された各 Bio-mime-Lip に約 70% の SOD または CAT が内封された。マクロファージ (Raw264.7) 細胞をリポ多糖 (LPS) で刺激すると、細胞内の活性酸素レベルが上昇した。一方で、SOD 内封 Bio-mime-Lip 4 と CAT 内封 Bio-mime-Lip 6 を LPS 処理細胞に共添加すると、細胞内の活性酸素レベルが SOD と CAT の単体を共添加した群と比較して有意に減少したことから、Bio-mime-Lip を用いることで標的タンパク質の機能を保持したまま高効率に細胞内送達可能であることが示唆された。さらに、敗血症モデルマウスに SOD 内封 Bio-mime-Lip 4 と CAT 内封 Bio-mime-Lip 6 を共投与することで、SOD と CAT の単体を共投与した群と比較して有意に生存率が向上したことから、Bio-mime-Lip が in vivo においてもタンパク質を細胞内に送達し、ROS を効果的に除去していることが示唆された。</p> <p>以上より、機能性脂質の割合が最適化された Bio-mime-Lip は、タンパク質の細胞内送達剤として有用であることが示された。</p>