

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

研究テーマ	均一オリゴマー搭載脂質ナノ粒子による炎症性疾患治療法の開発				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	小出 裕之
	研究協力者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩
		所属・職名	九州大学・教授	氏名	星野 友
		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
均一オリゴマー搭載脂質ナノ粒子による炎症性疾患治療法の開発
研究の目的、成果及び今後の展望
本研究では、生体内において毒性タンパク質を選択的に捕捉・中和可能な人工分子認識材料の創出を目的とし、配列制御されたオリゴマー（homogeneous oligomer, H0）を基盤とするナノ粒子の開発を行った。従来、抗体に代表される分子認識材料は高い親和性と選択性を有する一方で、製造コストや安定性、体内動態の制御といった観点で課題を有している。特に、人工材料においては「高親和性と高選択性の両立」が困難であり、これが実用化を阻む本質的な問題となっている。本研究では、この課題に対し、分子レベルで定義された短鎖オリゴマーを「空間的に集積する」という新たな設計概念を導入した。具体的には、負電荷および疎水性を有するモノマーからなる配列制御オリゴマーを合成し、それらをリポソーム表面に高密度かつ可動的に配置することで、分子認識部位をナノスケールで組織化した。この構造により、単一分子では弱い相互作用であっても、多点的かつ協働的に標的分子へ結合することが可能となり、結果として高い結合親和性と分子選択性の同時実現を達成した。標的分子としては、敗血症において血中に放出され、強い細胞毒性を示す細胞外ヒストンを選択した。ヒストンは強い正電荷を有し、多様な血中タンパク質が共存する環境下で選択的に認識することが極めて困難な分子である。本研究で開発したH0修飾リポソーム（H0-Lip）は、このような複雑な生体環境下においてもヒストンに対する優先的結合を示し、細胞毒性の顕著な抑制効果を示した。さらに、in vivoにおける機能検証として、ヒストン投与モデルおよびLPS誘導敗血症モデルを用いた動物実験を実施した。その結果、H0-Lipの投与により致死率が大幅に改善され、生存率の顕著な向上が確認された。加えて、炎症性サイトカインの産生抑制や血小板凝集の抑制など、敗血症の病態進行を多面的に抑制する効果が示された。これらの結果は、本材料が単なる結合体にとどまらず、生体内で機能的に毒性分子を中和し得ることを示している。また、本研究で用いたオリゴマーは低分子量であるため、生体内での長期蓄積を回避できる点も重要である。実際に、投与後の体内動態解析により、ほぼ完全に体外へ排出されることが確認されており、安全性の観点からも優れた特性を有することが示唆された。 以上より、本成果は、がんや炎症性疾患など多様な疾患における分子標的治療への応用が期待され、次世代の人工抗体材料およびナノ医薬の創出に貢献するものである。