

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

研究テーマ	温度に応答して標的分子を吸着・放出するプラスチック抗体開発とがん治療応用				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	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・講師	氏名	米澤 正
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	小出 裕之

講演題目	温度に応答して標的分子を吸着・放出するプラスチック抗体開発とがん治療応用
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>抗体-抗原間の結合に代表されるタンパク質間の特異的で強い結合は、水素結合や疎水性相互作用など複数の弱い相互作用が広範囲、多点で結合することによって成立している。我々はこの抗体の結合様式を模倣して、poly N-isopropylacrylamide (pNIPAm) を基盤とした合成高分子ナノ粒子に、静電的相互作用や疎水性相互作用を生み出す機能性モノマーを最適な量組み込むことによって、標的分子に強く結合してその機能を中和可能であることを示してきた。</p> <p>ところで、pNIPAm を基盤としたナノ粒子には下限臨界溶液温度 (LCST) が存在し、LCST 以上では粒子が収縮し、LCST 以下では粒子が膨潤する。また、LCST は組み込む機能性モノマーの構造や配合率によって変化する。我々は、ナノ粒子による標的分子の吸着は粒子の収縮時に起こり、膨潤時には相互作用しにくいことを明らかにしてきた。本研究では機能性モノマーの組成を最適化することで、体温付近で標的分子と結合し、温度低下に伴って標的分子を放出するナノ粒子を開発し、がん治療への応用を試みた。標的分子はハチ毒由来ペプチドであるメリチンを用いた。メリチンは正電荷と疎水性、中性 アミノ酸からなる両親媒性の正電荷ペプチドで、高い細胞毒性を有している。</p> <p>メリチンが正電荷のペプチドであることに準じ、ナノ粒子は pNIPAm に加えて、負電荷モノマーの Acrylic acid と疎水性モノマーの N-tert-butylacrylamide を用い、分散共重合法により合成した。合成したナノ粒子の温度に応答した粒子径変化を解析したところ、それぞれの機能性モノマーの組成比を変えることで、体温に近い 37℃ 付近で粒子が収縮し、冷却時を想定した 25℃ 付近で膨潤するようナノ粒子の LCST を最適化した。in vitro における検討では、マウス結腸がん細胞 (Colon 26 NL-17) にナノ粒子-メリチン複合体を添加し、37℃ あるいは 25℃ で 4 時間インキュベートした後の生細胞数を WST-8 assay により評価した。その結果、ナノ粒子-メリチン複合体の殺細胞効果は 37℃ では発現せず、25℃ で顕著に発現した。最後に、温度応答性ナノ粒子のがん治療への有用性を実証するために、Colon 26 NL-17 細胞を皮下移植したマウスを用いてがん治療実験を行った。その結果、ナノ粒子-メリチン複合体を投与した後に、腫瘍を冷却した群では、冷却を行わなかった群と比較して有意に腫瘍の増大を抑制した。以上より、温度に応答して標的分子を吸着・放出するナノ粒子の生体内応用の可能性が示された。</p>