

Ligand -mediated Coating of Liposomes with Serum Proteins for Biomedical Applications

佐藤, ひかり

<https://doi.org/10.15017/1931748>

出版情報 : Kyushu University, 2017, 博士 (工学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名	佐藤 ひかり			
論 文 名	Ligand-mediated Coating of Liposomes with Serum Proteins for Biomedical Applications (リポソームの血中安定化を志向したリガンド介在型血清タンパク質被覆法の開発)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	片山 佳樹
	副 査	九州大学	教授	上平 正道
	副 査	九州大学	教授	田中 賢(工学府)
	副 査	九州大学	准教授	森 健

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

リポソームは、生体適合性に優れ、疎水性薬剤も親水性薬剤も内包できる優れた薬物キャリアーであるが、血中滞留性に問題がある。この解決法として、一般にはポリエチレングリコール被覆が用いられるが、免疫原性のため反復投与に問題があった。本研究では、血清蛋白質を利用し、血清アルブミンを利用したリポソームの安定化や、免疫グロブリン G (IgG) を利用したリポソームの機能化に関する新しい方法論を開発している。血清アルブミンを用いたリポソームの安定化に関しては、リガンドを用いた血清アルブミンに対する可逆的結合を用いる手法を検討している。血清アルブミンは、3 週間という長い血中半減期を有する血清タンパク質であるが、これを共有結合や静電相互作用で被覆に利用すると変性が生じるという問題があった。これを解決するには、血清アルブミンに対する特異的リガンドを用いて、強力かつ可逆的に被覆させることが有効と考えられるが、一般的に血清アルブミンに対するリガンドは疎水性が高いため、リポソームに導入すると脂質層に埋没してしまい被覆が困難であると言う問題があった。本研究では、まず、カルボン酸を有するピリルピンを脂質分子に導入した新規脂質を設計・合成し、これを含むリポソームが血清アルブミンと可逆的に結合し、リポソームを安定化できることを実証した。さらに、この原理を利用し、長鎖アルキル基の末端にカルボン酸を導入することで、アルキル鎖の脂質層への埋没を防ぎ、アルキル鎖導入脂質の量を最適化することで、リポソームを血清アルブミンの可逆的被覆が可能であること、それにより、マクロファージへの取り込み抑制など、高度な安定化が実現できることを明らかにした。IgG 分子を利用したリポソームの機能化としては、IgG の結晶領域に結合する環状ペプチドを脂質に導入した分子を設計・合成し、その視汁の含量を最適化した組成のリポソームを調製して、実際に IgG でリポソーム表面を被覆できることを証明している。さらに、抗 CD20 抗体を被覆したリポソームが、CD20 を発現している B 細胞株に特異的に結合すること、これがマクロファージの Fc γ 受容体に認識されないことを明らかにし、本ペプチドによる IgG 被覆リポソームが体内でステルス性を示しつつも、標的にターゲティング可能である可能性を示している。

以上の成果は、リガンドを利用して血清アルブミンを変性なしに可逆的にリポソーム表面に被覆して安定化できる一般性のある技術と、IgG で被覆して生体ステルス性を確保しつつ標的性を付与できる新規技術を確立したものであり、生命工学の分野において価値ある業績と認められる。よって、本研究は博士(工学)の学位を得る資格を有するものと認める。