

Development of high-affinity peptide ligands for serum albumin toward biomedical applications

ナカーエイ, エルナズ

<https://doi.org/10.15017/1931749>

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	ナカーエイ エルナズ		
論 文 名	Development of high-affinity peptide ligands for serum albumin toward biomedical applications (バイオメディカル応用のための血清アルブミンに対し高い親和性を有するペプチドリガンドの開発)		
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 後藤 雅宏 (工学府)
	副 査	九州大学	准教授 水本 博
	副 査	九州大学	准教授 森 健

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、標的特異性を有するペプチドやタンパク質を含む種々の薬剤が開発されているが、その多くは血中滞留性に問題があり、迅速に腎臓から排泄、あるいは肝臓などに捕捉慣れてしまうと言う問題がある。したがって、薬剤の血中滞留性を向上させる技術は、医療において極めて重要な基盤技術といえる。血清アルブミンは、血清中最も豊富なタンパク質であり、極めて長い血中半減期と、多くの物質に対する結合能力を有しており、薬物運搬体として優れた性質を有している。本研究では、血清アルブミンを利用した、一般性があり、簡便な薬剤血中安定化技術を開発している。まず、低分子の蛍光分子プローブの血中滞留性向上技術として、血清アルブミンに対するリガンドである長鎖アルキル基を用いた方法論を開発している。すなわち、がん細胞上に高発現している葉酸受容体に対するリガンド分子と蛍光基を連結した分子に長鎖アルキル基を導入した分子プローブを設計・合成し、担がんマウスに尾静脈投与した評価において、アルキル基が無い場合に比べ、格段に高い血中滞留性と、腫瘍集積性を実証して、術中診断などに有用であることを示している。

一方、長鎖アルキル基は、実際にペプチドなど薬剤に導入すると血清アルブミンへの結合力が大きく低下することが知られているため、更に強固に血清アルブミンに結合可能な新しい人工リガンドの開発にも成功している。血清アルブミンに対する長鎖アルキルカルボン酸の結合様式を基に血清アルブミンの長鎖アルキル基結合サイト近傍のリシン側鎖と相互作用できるようにアスパラギン酸を複数個配したペプチド鎖に長鎖アルキル基を2本配したリガンドを設計し、そのリンカーペプチドの長さや長鎖アルキル基の長さ、数、間隔の大きさなどを比較検討して、薬剤モデルとして蛍光基を導入した後でも、大きな結合力を保持できる優れたリガンドを開発することに成功している。また、その結合様式を、蛍光基置換法により詳細に評価して、本新規リガンドが2本のアルキル鎖を結合している血清アルブミン上の結合サイトを明らかにしている。さらに、開発したリガンドに近赤外蛍光色素である Cy7 を標識してマウスに尾静脈投与して、通常の単一のアルキル鎖を有するリガンドに比べ、格段に優れた血中滞留性を有することを明らかにしている。

以上の成果は、分子蛍光プローブに血清アルブミンに対する可逆的結合能を付与することで優れたがん可視化能を有する分子プローブを実現し、さらに血清アルブミンに対する強力かつ特異的なリガンドを開発して血清アルブミンを利用する一般性のある優れた薬剤血中滞留性向上技術を実現したものであり、生命工学の分野において価値ある実績と認められる。

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。