

Two strategies to improve the drug delivery efficiency: ligands for major histocompatibility complex class I and serum albumin

孫, 熹崢

<https://hdl.handle.net/2324/4495958>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (工学) , 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

氏 名	孫 熹崢		
論 文 名	Two strategies to improve the drug delivery efficiency: ligands for major histocompatibility complex class I and serum albumin (主要組織適合遺伝子複合体および血清アルブミンに対するリガンド分子による薬物送達効率の改善戦略)		
論文調査委員	主 査	九州大学	准教授 森 健
	副 査	長崎大学	教授 川上 茂
	副 査	九州大学	教授 上平 正道
	副 査	九州大学	教授 片山 佳樹
	副 査	九州大学	准教授 岸村 顕広

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、薬物送達の効率改善するための二つの戦略を提案するものである。一つは主要組織適合遺伝子複合体クラス I (MHC-I) を標的とするペプチドリガンドに関するものである。様々な自己免疫疾患において、MHC-I が細胞表面に過剰に発現していることが分かっている。MHC-I は内因性のペプチドを提示する極めて多様性の高いタンパク質である。本研究では、各 MHC-I に対するペプチドリガンドの一般性のある設計法を確立した。まず、各 MHC-I に対して結合することが示されているペプチドの中から親和性の高いペプチドを選び、これと MHC-I 複合体の結晶構造からペプチドの中で MHC-I と相互作用しない残基を選択した。これを種々の機能性分子で修飾した ϵ -アミン基を持つリジンに置き換えることで、薬物とリガンドペプチドを修飾した。実際に、設計したリガンドペプチドが、細胞表面上のペプチド/MHC-I 複合体に対して、ペプチド交換反応により、結合することを示した。また、このペプチドリガンドを使って、タンパク質やリポソームを、対応する MHC-I を発現している細胞に輸送できることを示した。本戦略は、自己免疫疾患で観察される MHC-I を過剰に発現している細胞への薬物送達に有用であると考えられる。

また二つ目は、ヒト血清アルブミン (HSA) を活用して薬物の血中半減期を延長するためのリガンドを提案した。従来、HSA は、主にペプチド医薬に対して、内因性のキャリアとして利用されている。すなわち、ペプチド医薬に対して、HSA に対するリガンドとして脂肪酸あるいはマレイミドを修飾することで、血中で HSA と可逆的相互作用あるいは共有結合させている。しかし、可逆的相互作用の場合、血中半減期の延長は限定的であり、また共有結合の場合、HSA との不可逆的な結合により薬効が損なわれることがある。そこで、本研究では、長い血中半減期と相互作用の可逆性を両立する方法として、HSA に対して効率的にジスルフィド形成を行うリガンドの開発を目指した。ジスルフィド結合であれば、共有結合であるもの、血中に存在するチオール成分とのジスルフィド交換反応により、HSA から徐々に薬物を遊離させることが可能と期待される。ジスルフィド形成を効率的に行うために、HSA の遊離の Cys の近傍に存在する疎水性ポケットを活用するリガンドを設計した。その結果、HSA と短時間でジスルフィド形成することが可能であった。

以上の成果は、いずれも単純な分子設計で、薬物送達を高効率化する戦略であり、現実性が高く、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。