G1-10 精密高分子を用いた疾患治療戦略

小出　裕之（静岡県大薬）

生体内で標的分子に結合し、その機能や毒性を選択的に中和可能な材料開発は、医薬品開発において重要な課題である。現在、その代表例として抗体が実用化されているが、開発・製造コストが高く、保存安定性や品質管理にも課題を有する。抗原―抗体間の強く特異的な結合は、静電的相互作用、疎水性相互作用、水素結合などの弱い非共有結合が、多点的・協同的に働くことで成立している。我々はこれまで、これらの相互作用を模倣し、安価で安定な機能性モノマーをラジカル重合によりナノ粒子化することで、がん関連増殖因子 [1]、敗血症増悪因子である細胞外ヒストン [2]などを吸着・中和する高分子ナノ粒子を開発してきた。しかし、従来のラジカル重合高分子はモノマー配列や分子量が不均一であり、標的分子に対する親和性、特異性、体内動態、安全性を分子レベルで制御することには限界があった。

本研究では、完全に配列と鎖長が規定された精密高分子である均一オリゴマー（homogeneous oligomer: HO）を最小の分子認識ユニットとして設計し、薬物送達キャリアであるリポソーム表面に提示した HO 搭載リポソーム（HO–Lip）を構築した。標的分子として、敗血症時に血中へ放出される細胞外ヒストンを選択した。HO は、アニオン性モノマーと疎水性モノマーの組成・配列を制御して合成し、PEG リンカーを介してリポソーム膜上に固定化した。リポソーム膜は単なる担体ではなく、HO を高密度に局在化させる二次元足場として機能する。さらに、脂質膜の流動性により HO が膜面内を側方移動し、標的分子の表面構造に応じて動的に再配置されることで、個々の HO が有する弱い相互作用が協同的に増幅されると考えた。実際に、HO–Lip のヒストン結合能および中和活性は HO の配列に強く依存し、アニオン性ユニット 2 個と疎水性ユニット 3 個からなる A2T3 を搭載した A2T3–Lip が最も高い細胞保護効果を示した。A2T3–Lip は主要血漿タンパク質への非特異的結合をほとんど示さなかった。また、低温条件で膜流動性を低下させるとヒストンへの結合速度が低下し、HO 表面密度を下げると中和活性も低下したことから、膜上での側方移動と空間的集積が協同的分子認識に重要であることが示唆された。細胞実験では、A2T3–Lip はヒストンの細胞内移行を抑制し、取り込まれた場合にも複合体として保持することでヒストン毒性を中和した。さらに、マウスにおける検討では、A2T3–Lip が血中ヒストンを捕捉し、肺への沈着を抑えて肝臓へ移行させることが確認された。致死量ヒストン投与モデルでは生存率を改善し、肺での血小板集積を抑制した。LPS 誘導敗血症モデルにおいても、A2T3–Lip 投与は炎症性サイトカインの過剰産生を抑え、生存率を大きく改善した。以上より、配列規定 HO と流動性リポソーム膜を組み合わせることによる疾患治療戦略の有用性が示唆された。

---

1) Koide H, Yoshimatsu K, Hoshino Y, Ariizumi S, Okishima A, Ide T, Egami H, Hamashima Y, Nishimura Y, Kanazawa H, Miura Y, Asai T, Oku N, Shea KJ, Sequestering and inhibiting a vascular endothelial growth factor in vivo by systemic administration of a synthetic polymer nanoparticle. *J Control Release*, **2019**, 295, 13-20.

2) H. Koide, A. Okishima, Y. Hoshino, Y. Kamon, K. Yoshimatsu, K. Saito, I. Yamauchi, S. Ariizumi, Y. Zhou, T. Xiao, K. Goda, N. Oku, T. Asai, KJ. Shea, *Nat Commu*. **2021**, 12, 5552.

PROFILE

小出裕之（静岡県立大学薬学部　准教授）

2011 年に静岡県立大学大学院博士後期課程修了、博士（薬学）を取得。同年 University of California, Irvine Kenneth J. Shea 研究室にて博士研究員。2014 年より静岡県立大学薬学部 助教、2018 年より静岡県立大学講師、2022 年より静岡県立大学准教授。②専門分野は薬物送達学や合成高分子。生体内で標的分子を吸着するナノ粒子開発に従事。③2020 年度日本薬学会奨励賞、2023 年 文部科学大臣表彰若手科学者賞受賞。④主な著書、⑤日本薬学会、日本 DDS 学会、高分子学会

Copyright(c); 2026, The Chemical Society of Japan