

30Q-am19S

ファージライブラリーを用いた長期血中滞留性ペプチドの探索

○清河 友理¹, 中田 貴志¹, 古屋 恵一¹, 清水 広介¹, 浅井 知浩¹, 奥 直人¹
(¹静岡県大薬)

【目的】現在、バイオ医薬品や DDS 製剤で実用化されている PEG 修飾技術は、血中滞留性の向上に有効な技術である。一方で、生物活性の低下や抗 PEG 抗体産生などの課題を抱えている。そこで本研究では、PEG に代わる分子として長期血中滞留性の短鎖ペプチドを探索し、機能性の評価を行った。

【方法】5 残基のランダムなアミノ酸配列のペプチドを提示するファージライブラリーをマウスに尾静脈内投与し、24 時間後に血中に残存しているファージを回収することによって *in vivo* バイオパニングを行った。この操作を 5 回繰り返した後ファージを回収、アミノ酸配列を解析した。これにより得られたペプチドを提示するファージクローンをマウスに尾静脈内投与し、それぞれの血中滞留性を評価した。より高い滞留性が得られたペプチドのリポソーム化を行った。³[H]標識ペプチド修飾リポソームをマウスに尾静脈内投与し、その体内動態を検討した。

【結果・考察】5 回の *in vivo* バイオパニングの結果、回収率が 200 倍以上上昇し、長期血中滞留性を有するファージが選別できたことが示唆された。そのファージをクローン化した後、DNA 配列を解析した結果、共通のアミノ酸配列が複数認められた。次に、発現頻度が高いペプチドを発現するファージクローンについて、それぞれの血中滞留性を評価した。その結果、ランダム配列のペプチドを提示する対照ファージと比較して、約 100~200 倍の高い血中滞留性を示す 3 種類のペプチドを見出した。候補ペプチドをリポソーム表面に修飾し、体内動態を検討したところ、ペプチド未修飾リポソームと比較して、脾臓を回避し、血中滞留性の上昇が観察された。得られた新規ペプチドは、組換えタンパク質やナノ粒子への長期血中滞留性付与に有用であることが期待される。