

シクロデキストリンの超分子特性を利用した活性保持型 PEG 化インスリンの構築および評価

○弘津 辰徳<sup>1,2</sup>, 東 大志<sup>1</sup>, 本山 敬一<sup>1</sup>, 有馬 英俊<sup>1,2</sup> (1熊本大院薬, 2熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラム)

【目的】タンパク質にポリエチレングリコール (PEG) を修飾すると、安定性や血中滞留性が向上するものの、一般にその活性は低下し、時には消失してしまう場合もある。そこで、本研究では、生理活性を損なうことのないタンパク質の PEG 化技術の開発を目指し、シクロデキストリン (CyD) の包接特性を利用した超分子 PEG 化技術の構築を行った。

【方法】モデルタンパク質にインスリンを用いて、アダマンタンとの結合体 (Ad-インスリン) を合成し、PEG 修飾  $\beta$ -CyD (PEG- $\beta$ -CyD) と混合することにより、超分子 PEG 化インスリンを調製した。超分子 PEG 化インスリンの形成の確認は、等温滴定熱量計 (ITC) により行った。酵素安定性試験は試料にトリプシンを添加し、37°C で 6 時間振とう後、未分解のインスリンを HPLC で定量することにより評価した。超分子 PEG 化インスリンの血糖降下作用は、試料をラット背部皮下に投与し、経時的に血漿中グルコース濃度を測定することにより評価した。

【結果・考察】MALDI-TOF-Mass の結果より、Ad-インスリンおよび PEG- $\beta$ -CyD の調製を確認した。ITC の結果より、Ad-インスリンおよび PEG- $\beta$ -CyD は、水中で超分子 PEG 化インスリンを形成することが示された。超分子 PEG 化インスリンの酵素安定性はインスリンと比較して向上し、また、血糖降下作用は、インスリンや Ad-インスリンと比較して持続する傾向を示した。

以上の結果より、CyD とアダマンタンとのホスト-ゲスト相互作用を利用することにより、活性を損なうことのない PEG 化タンパク質を構築可能なことが示唆された。