

26PB-pm310S

シクロデキストリンの包接特性を活用した活性保持型自己会合超分子 PEG 化技術の構築

○弘津 辰徳^{1,2}, 東 大志¹, Irhan ABU HASHIM³, 本山 敬一¹, 有馬 英俊^{1,2} (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, ³マンスーラ大薬)

【目的】

タンパク質のポリエチレングリコール (PEG) 化は、タンパク質の安定性や血中滞留性を向上させるものの、その活性を著しく低下させる。本研究では、シクロデキストリン (CyD) の包接特性を利用した活性保持型自己会合超分子 PEG 化 (SPRA) 技術を構築し、タンパク質の新規 PEG 化技術としての有用性を評価した。

【方法】

モデルタンパク質にインスリンおよびリゾチームを用いて、アダマンタンとの結合体を調製し、PEG 修飾 β -CyD と混合することにより、超分子 PEG 化タンパク質 (SPRA-タンパク質) を調製した。SPRA-タンパク質の形成は、等温滴定量熱計 (ITC) により確認した。SPRA-インスリンおよび SPRA-リゾチームに熱または酵素処理し、各タンパク質の残存率を測定することにより、安定性を評価した。SPRA-リゾチームの *in vitro* 生理活性は、溶菌活性を指標に検討した。SPRA-インスリンの血中滞留性および血糖降下作用は、試料をラットの皮下に投与後、経時的な血清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】

ITC の結果から、SPRA-インスリンおよび SPRA-リゾチームは、約 $10^4 \sim 10^5 \text{ M}^{-1}$ の安定度定数を示し、安定な複合体であることが示唆された。また、SPRA-タンパク質の熱および酵素安定性は、各タンパク質単独よりも著しく向上することが示された。さらに、SPRA-リゾチームは生理活性を保持し、また、SPRA-インスリンは持続的な血糖降下作用を示した。以上のことから、SPRA-技術は、タンパク質の新規 PEG 化技術として有用であることが示唆された。