

# 26P-am10S

生体内で標的生体高分子を吸着する PEG 修飾ポリマーナノ粒子の設計

○沖嶋 杏奈<sup>1</sup>, 小出 裕之<sup>1</sup>, 有泉 早紀<sup>1</sup>, 清川 千秋<sup>1</sup>, 土田 大貴<sup>1</sup>, 香門 悠里<sup>2</sup>, 星野 友<sup>3</sup>, Kenneth J. SHEA<sup>2</sup>, 奥 直人<sup>1</sup>(<sup>1</sup>静岡県大薬, <sup>2</sup>カリフォルニア大アーバイン校, <sup>3</sup>九大院工)

【目的】我々は、種々の機能性モノマーを適切な組成で重合した合成ポリマーナノ粒子 (NP) が、マウス体内において標的タンパク質と結合し、その活性を中和することを明らかにしてきた。しかしながら、NPs は尾静脈内投与後速やかに血中から消失する。ポリエチレングリコール (PEG) 修飾は NP の血中滞留性の向上と同時に、標的タンパク質との親和性の減少を誘起すると考えられる。本研究では、NP へ修飾する PEG の長さや修飾量を最適化することで、標的タンパク質との結合力を保持したまま血中滞留性が向上した NP の調製を試みた。

【方法】標的タンパク質としては、近年、敗血症の原因タンパク質として考えられている血液中のヒストンを選択した。PEG 修飾 NP は、PEG の分子量と修飾量を変え、種々合成した。また、PEG 修飾 NP は、種々のモノマーをあらかじめ混合し、沈殿重合法により合成した。PEG 修飾 NP の体内動態は、放射標識 PEG 修飾 NP をマウス尾静脈内投与し、血中と各臓器の放射活性から評価した。*in vitro* では、マウス内皮細胞に PEG 修飾 NP とヒストンを添加し、WST-8 assay により生細胞数を測定した。さらに、致死量のヒストンをマウスに尾静脈内投与後、PEG 修飾 NP を尾静脈内投与することで、*in vivo* におけるヒストン中和能を評価した。

【結果および考察】NP の血中滞留性向上には、PEG の長さや修飾量が関係していた。また、一定量以上の PEG を NP に修飾することで、NP によるヒストン毒性中和能が減少した。PEG 修飾 NP を用いることで、PEG 未修飾の NP と比較してヒストンによるマウスの致死率が減少した。以上より、NP への修飾する PEG の長さや修飾量を最適化することで、標的タンパク質に対する結合力を保持したまま血中滞留性を向上可能であることが示された。