

## I-01 秋吉一成

京都大学大学院工学研究科

akiyoshi.kazunari.2e@kyoto-u.ac.jp



### 自己組織化ナノバイオマテリアルの設計と医療応用

核酸やペプチド・タンパク質、また近年注目されている細胞外ベシクル（エクソソーム）などのバイオ医薬品は、革新的な次世代医薬品として期待されている。一方で、一般に安定性が低く製剤化が難しいことや体内での分解や不活化を受けやすく半減期が非常に短いなどの課題もある。そこで、バイオ医薬品を安定に目的の部位、かつ必要な時間に、送達、発現、あるいは徐放させることのできるドラッグデリバリーシステム(DDS)の進展が望まれている。我々は、生体分子システムを規範としたナノゲル工学、リポソーム工学、エクソソーム工学を展開して、種々のバイオ医薬品や分子マーカーの徐放制御や選択的輸送を行える機能性ナノ微粒子（バイオナノトランスポーター）の創製とその医療応用に関する研究を行ってきた。

タンパク質の階層的な自己組織化構造形成原理に着目し、水溶性高分子から機能性ナノ組織体を構築しうる新しい方法を開発した。会合因子として疎水基を部分的に導入した疎水化水溶性多糖を種々設計し、疎水基の種類と置換度により高分子主鎖の折り畳みや高分子間会合を制御でき、ゲル構造を有する単分散なナノ微粒子（ナノゲル）が形成することを見出した。この自己組織化ナノゲルは、タンパク質の凝集を抑制してそのフォールディングを助ける人工シャペロン機能を有することが分かった。<sup>1,2)</sup> この機能を利用して、特に疎水化多糖ナノゲルはドラッグデリバリーシステム(DDS)のタンパク質ナノキャリアとして有用であり、がん免疫ワクチン治療や経鼻ワクチンとしての医療応用を展開した。<sup>3)</sup> また、ナノゲルをビルディングブロックとして、その会合、集積を制御することで、機能性ゲルを構築する方法論（ナノゲルテクトニクス）を提唱し、その医療応用を図っている。<sup>4)</sup>

細胞のモデルとして良く知られているリン脂質から形成する二分子膜リポソームは、DDS ナノキャリアとして利用されている。我々は、オリゴ糖末端を有する温度応答性疎水性合成高分子（ポリプロピレンオキサイド：PPO）の会合制御により、リポソームと類似の二分子膜構造を有する高分子ベシクルを形成することを見いだした。その物質透過性を利用した新規 DDS ナノリアクターとしての機能を明らかにした。<sup>5-7)</sup>

#### 参考文献

- 1) Y. Sasaki, K. Akiyoshi, *Chemical Record*, **10**, 366 (2010)
- 2) T. Nishimura, K. Akiyoshi, *Bioconjugate Chem.*, **31**, 1259–1267(2020)
- 3) Y. Tahara, K. Akiyoshi, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **95**, 65 (2015)
- 4) Y. Hashimoto, S. Mukai, Y. Sasaki, K. Akiyoshi, *Adv. Healthcare Materials*, **23**(7), 1800729 (2018)
- 5) T. Nishimura, Y. Sasaki, K. Akiyoshi, *Adv. Mater.*, **29**,1702406 (2017).
- 6) T. Nishimura, S. Hirose, Y. Sasaki, K. Akiyoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, **142**, 1, 154-161 (2020)
- 7) T. Nishimura, S. Shishi, Y. Sasaki, K. Akiyoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, **142**, 27, 11784 (2020)