



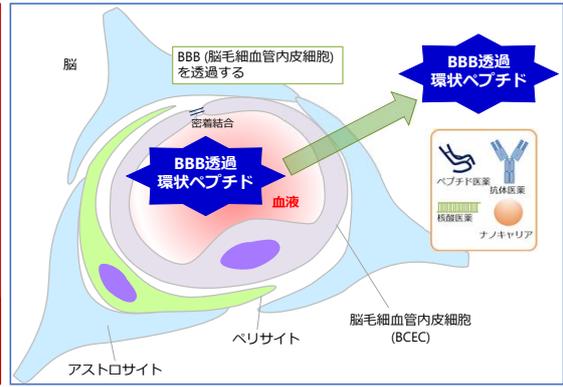
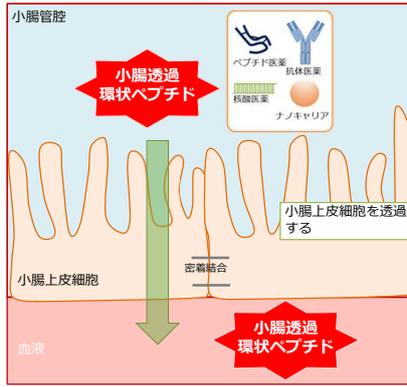
環状ペプチドを用いた高分子医薬品とナノ粒子の 血液組織関門透過技術の開発

熊本大学大学院生命科学研究部(薬) 伊藤慎悟

創造する森 挑戦する炎

概要

ペプチド、抗体などのバイオ医薬品や核酸医薬は、アンメットメディカルニーズを満たす医薬品として期待されている。また、リポソーム等のナノ粒子は組織標的型ドラッグデリバリーシステムとして注目されている。しかし、これらは親水性高分子化合物のために血液組織関門を構成する上皮細胞や血管内皮細胞を透過することができないため、経口投与や効率的な脳内送達を実現するための高分子化合物の血液組織関門透過技術が求められている。そこで私は環状ペプチド提示ファージライブラリと *in vitro* 細胞透過実験を組み合わせたスクリーニング法を構築し、高分子化合物の小腸および血液脳関門 (BBB) 透過を可能にする環状ペプチドをそれぞれ同定した。本発表では、独自に見出した小腸およびBBB透過環状ペプチドの特徴とそれらを用いた経口インスリンとBBB透過型リポソームに関する研究成果について紹介する。



ファージディスプレイ (高分子モダリティモデル)

Ph.D.TM-C7C Phage Display Peptide Library Kit

1 μm

ACX₂CGGGGS M13 Phage

10⁹ clones

- ACCGGGGS
- ACCGGGGS
- ACCGGGGS

7アミノ酸からなる10⁹種類の環状ペプチドを提示する。
 環状構造は安定性および標的親和性を向上させる。
 酵素耐性がある。
 M13 Phageは1 μmと近年用いられているタンパク質やリポソーム等よりも大きいため、高分子医薬品のDDSへ応用可能な環状ペプチドの同定が可能である。

環状ペプチド提示ファージライブラリー

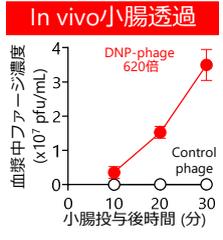
Transwell細胞透過実験

管腔側 (Caco-2細胞 (小腸)) | 血液側 (脳毛細血管内皮細胞 (BBB))

管腔側 (血液側) | 血液側 (脳側)

1 mm

ファージ (インスリンや抗体より大きい)

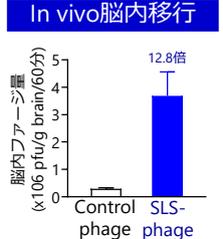


小腸透過環状ペプチド (DNPペプチド)

ACCGGGGS リンカー

Yamaguchi, Ito et al., J Control Release. 2017. 日米特許取得 (特許第6857875号, US10736941)

- 利点
- 短いアミノ酸配列
- 化学合成が可能
- 水溶性
- 基礎から臨床研究まで利用可能
- 結合体として利用可能
- 生体機能性高分子の吸収可能
- 密着結合に影響しない
- 経細胞輸送
- 低い細胞毒性・組織障害



BBB透過環状ペプチド (SLSペプチド)

ACCGGGGS リンカー

Yamaguchi, Ito et al., J Control Release. 2020. 日米特許申請中

- 適応
- バイオ医薬
- 核酸医薬
- ナノキャリア

小腸透過ペプチド (DNPペプチド)

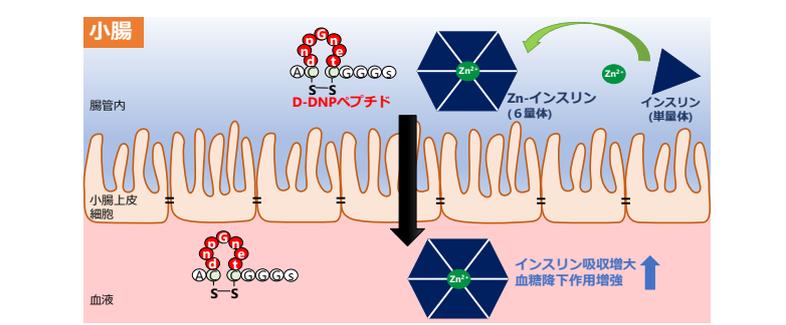
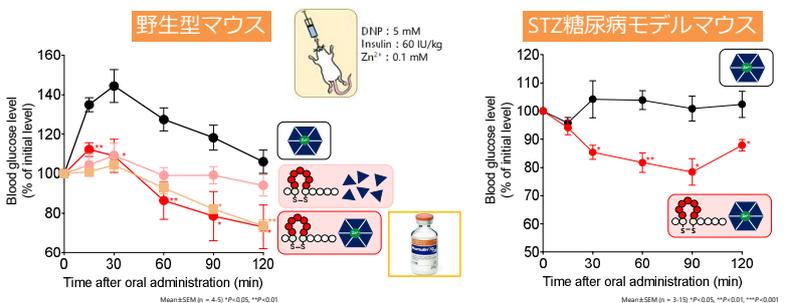
インスリン発見100周年

インスリン6量体 (不活性型) → 活性型

共投与 (吸収促進剤)

D-DNPペプチド + インスリン (6量体) → 混合させる

- ✓ 単純な操作で簡便である。
- ✓ 添加剤で使用できるので、既存薬へのアプリケーションが広い
- ✓ 添加剤であるため安全性評価が容易で、創業のスピードが速くなる



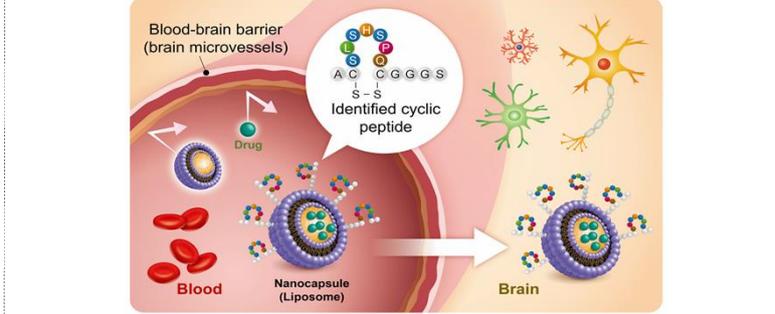
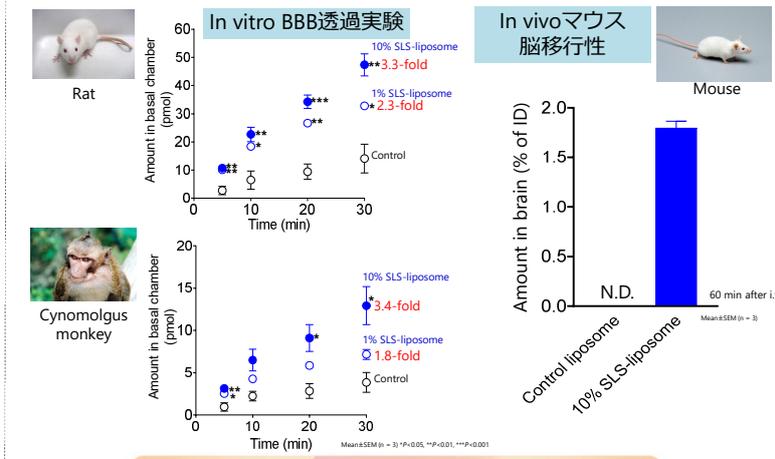
BBB透過ペプチド (SLSペプチド)

SLSペプチド修飾リポソーム

ACCGGGGSK リンカー

ステアリン酸

120-150 nm



Yamaguchi, Ito et al., J Control Release. 2020;321:744-755.

Ito et al., Mol Pharm. 2021;18(4):1593-1603.
 Yamaguchi, Ito et al., J Control Release. 2017;262:232-238.