

膜傷害性ペプチド修飾多糖と抗体による複合体形成と抗体のサイトゾル送達

○道端惇也¹・佐々木善浩²・秋吉一成²・二木史朗¹ (1 京都大化研、2 京都大院工)

Complex formation by macromolecule delivery peptides bearing polysaccharides and anion modified antibodies and its application for cytosolic antibody delivery (Institute for Chemical Research, Kyoto University¹, Graduate School of Engineering, Kyoto University²) Junya Michibata¹, Yoshihiro Sasaki², Kazunari Akiyoshi², Shiroh Futaki¹

近年、抗体医薬等のバイオ医薬品は医療分野における重要性を増している。しかし、バイオ医薬品は一般に細胞膜透過性に乏しく、細胞内への導入が難しい。バイオ高分子のサイトゾルへの効率的な導入が可能となれば、バイオ医薬品の適用範囲が拡大し、新しい医薬品・医療の開発に大きな影響を与えると考えられる。このような背景から、当研究室ではこれまでに、クモ毒由来の溶血ペプチドを改変した L17E^[1]、および L17E の三量体である FcB(L17E)₃^[2]を開発している。特に、FcB(L17E)₃は Alexa Fluor 488 修飾した IgG (AF488-IgG) と液-液相分離による液滴を形成し、高い効率で IgG をサイトゾルへ送達できることが明らかとなった。本研究では、このような複合体形成や抗体のサイトゾル送達が FcB(L17E)₃以外の L17E 多量体によっても起こり得るか検討した。また、FcB(L17E)₃より L17E 数を変化させやすいデザインとし、複合体形成や IgG 送達に関して更なる知見を得ることも目的とした。

本研究では、多糖に L17E を導入した L17E 修飾多糖を用いて検討を行った。このとき、修飾量の異なる複数種の LBP を合成して用いた。その結果、L17E 修飾多糖が AF488-IgG と液滴またはゲル様の粒子を形成し、粒子から HeLa 細胞サイトゾルへ AF488-IgG を送達できることが分かった。形成された粒子の性質の一部は修飾量によって異なり、例えば修飾量によって抗体の内封率に違いが見られた。また、L17E 修飾量によって送達効率も異なり、最も高効率なものをを用いた場合、全体の 7 割程度の細胞でサイトゾル送達が見られた。これより、FcB(L17E)₃と異なるデザインの L17E 多量体であっても、AF488-IgG との複合体形成とそれによる抗体のサイトゾル送達が起こり得ることが分かった。また、L17E の多量体化の程度が、これを用いた抗体のサイトゾル送達に影響し得ることも示唆された。

[1] Akishiba, M. et al., (2017) Nat. Chem. 9, 751-761.

[2] Iwata, T. et al., (2021) Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 60, 19804-19812.

