

細胞膜 DPP IV 阻害とゲル薄膜形成による老化細胞除去を目的としたセノリティックポリマーの設計

(阪大院工¹) ○本間 健太¹・明日 理湖¹・松崎 典弥²

Design of Senolytic Polymers Towards Senescent Cell Removal by DPP IV Inhibition and Gel Film Formation on Cell Membranes (¹*Graduate School of Engineering, Osaka University*)

○Kenta Homma,¹ Riko Akehi,¹ Michiya Matsusaki¹

Cellular senescence affects diverse ranges of physiological processes. Especially, senescent cells accumulated in aged organisms induce aging-related diseases such as cancer¹⁾. Removal of accumulated senescent cells is expected to contribute to the extension of a healthy life span. We hypothesized that senescent cell death could be induced²⁾ by segregating senescent cells from the microenvironment through selective gelation on the senescent cell-membrane (Fig. 1). To this aim, we synthesized multi-arm poly(ethylene glycol) conjugated with alogliptin (an inhibitor of dipeptidyl peptidase-4 overexpressed on senescent cell surface³⁾) and click reactive groups. The synthesis and characterization of these senolytic polymers will be reported.

Keywords : Senescence; Dipeptidyl peptidase-4; Senolytics; Hydrogel

細胞老化は生理学や疫病プロセスに影響を及ぼし、特に高齢生物に蓄積された老化細胞はがんなどの老化関連疾患を誘発する¹⁾。そのため、蓄積した老化細胞の除去は健康寿命の延伸に寄与する。これまでにシグナル伝達阻害による老化細胞死を目的とした低分子セノリティック（老化細胞を選択的に死滅するの意）薬が研究開発されてきたが、オフターゲット効果などの課題が報告されている¹⁾。

本研究では、細胞膜上のタンパク質や糖鎖が微小環境と相互作用しながら細胞の生命活動が維持されていることに着想を得て、老化細胞膜上の酵素ジペプチジルペプチダーゼ（DPP IV）を選択的に認識し、ゲル薄膜を形成して微小環境との相互作用を断絶することで²⁾老化細胞死を誘導できると考えた（Fig. 1）。DPP IVは種々の細胞の老化に伴い高発現することが報告されており³⁾、DPP IVを標的とすることで広範な老化細胞に対して適用が可能と期待できる。この目的のもと、多分岐型ポリエチレングリコールの末端にalogliptin（DPP IVの阻害剤）およびクリック反応性基（ジベンゾシクロオクチンまたはアジド基）を担持したセノリティックポリマーを設計した。合成したセノリティックポリマーはクリック反応による架橋によりゲル化を示したほか、老化細胞へ適用した際にその生存率の低下が示唆されたため報告する。

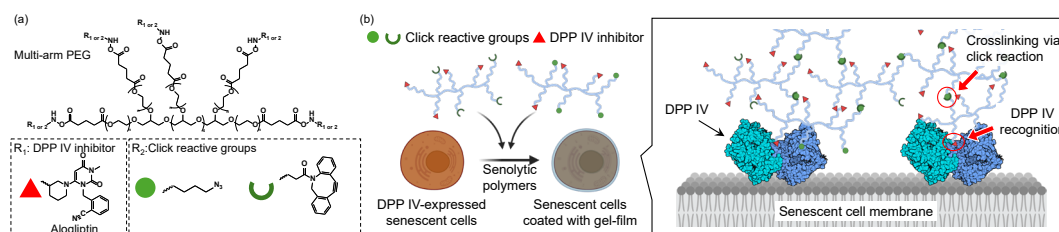


Fig. 1 (a) The Chemical structure of the senolytic polymer and (b) the conceptual illustration of thin-film formation on the senescent cell surface.

1) M. Borghesan *et al.*, *Trends Cell Biol.* **2020**, 30, 777. 2) K. Ono *et al.*, *Biomater. Sci.* **2020**, 8, 577. 3) K. M. Kim *et al.*, *Genes Dev.* **2017**, 31, 1529.