

平成22年4月26日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2010
 課題番号：19550158
 研究課題名（和文） マラリアワクチンのパルス放出を目的としたポリデプシペプチド微粒子の合成的研究
 研究課題名（英文） Microsphere encapsulation and malarial antigen releasing properties using synthetic polydepsipeptide materials.

研究代表者
 奥 浩之 (OKU HIROYUKI)
 群馬大学・大学院工学研究科・准教授
 研究者番号：20301749

研究代表者の専門分野：生体関連化学、ペプチド化学、高分子化学、生物無機化学、寄生虫学
 科研費の分科・細目：複合化学・生体関連化学
 キーワード：マラリア、ペプチド、高分子合成化学、生体関連化学、バイオイメージング

1. 研究計画の概要

マラリアは熱帯・亜熱帯地域を中心に年間3億人の感染者と200万人以上の死亡者を出している世界最大の原虫感染症である。共同研究者である群馬大学医学部の鈴木と狩野は流行地の疫学調査から、病態の快復期に関わる原虫由来の抗原蛋白を発見した。本研究代表者らはこの成果を予防ワクチンに利用すべく化学的な観点から研究を行ってきた。今回の研究計画においては(a) ペプチド抗原等を内包した微粒子状にした材料の合成開発を中心に、(b)生体内での分解過程、(c)抗原等の内包過程の観察、(d)抗原等放出の制御、について高分子合成化学と材料化学の手法を用いて検討することを目的としている。

2. 研究の進捗状況

(a)熱帯熱マラリア原虫の抗原ペプチドをはじめとして、麻酔薬、抗生物質、蛍光性のモデル薬剤2種、ステロイド剤について、多種類の徐放性材料について作成を行った。材料の形態はデボ剤、微粉末、マイクロ微粒子、ナノ微粒子について検討を行った。特許はデボ剤1件、微粒子2件を出願した。

また、徐放材料に不可欠な新しいデプシペプチドの合成を行い国内特許2件と国際特許1件を出願した。

(b)生体内の分解過程は、抗原ペプチド、麻酔薬、抗生物質について検討を行った。これらは研究協力者らによる *in vivo* 蛍光イメージング法と摘出法の2種類により行った。

(c)抗原等の内包過程の観察には、抗原と高分子基剤の蛍光標識による共焦点顕微鏡観察、化学的に工夫した方法としてピレン蛍光寿命の測定による新規な方法を開発した。

(d)抗原等放出の制御には、当初に考案した(d1)微粒子を内包する微粒子、(d2)基材と薬剤の形成するアミド水素結合で放出を制御

する微粒子、(d3)基材と薬剤の無機有機相互作用で放出を制御するデボ剤により研究を行った。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。具体的には上記の進捗状況に記載の通りである。

4. 今後の研究の推進方策

現在最も有望な(2-d1)微粒子を内包する微粒子については、詳細な作成条件の追求を行う。その他、22年度はこれまでの研究成果について論文発表を進める。

これらの様々な基礎研究の成果が、同時に進められている実用化研究に取り入れられて将来の効果的な予防ワクチン開発につながる事が大きく期待される。

5. 代表的な研究成果

〔雑誌論文〕(計7件)

① Oku, H., Yamada, K., Hanaoka, H., Kano, S., ら .: Nano-Particle Materials Prepared From a Synthetic Antigenic Sequence of Plasmodium falciparum Enolase. Peptide Science 2008; M. Nomizu Ed.; The Japanese Peptide Society: Osaka, pp. 439-442(2009) 査読あり

② Sunaga, H., Oku, H., Yamada, K., ら. Synthesis and Properties of Polymeric Micelles Consisting of Depsipeptide-Poly(Ethylene Glycol) Block Copolymer for Drug Delivery. Peptide Science 2008; M. Nomizu Ed.; The Japanese Peptide Society: Osaka, pp. 501-504 (2009) 査読あり

③ Oku, H., Yamada, K. 他 . Conformational Change from α -Helix to β -Sheet Observed in a Series of Depsipeptide Crystals: Synthesis and

Structural Properties of Boc-Leu-Lac-OEt and Boc-(Leu-Leu-Lac)_n-OEt (n = 1, 2). Biopolymers, Vol. 89, pp. 270-283 (2008) 査読あり

④ Shimoda, Y., Yamada, K., Oku, H. 他. Synthesis of a Novel Polydepsipeptide, Poly(Ala-Ile-Gly-Lac-Pro) (Lac = L-Lactic Acid) Which Shows Irreversible Thermo-Responding Behavior. Peptide Science 2007; S. Aimoto & S. Ono, Eds.; The Japanese Peptide Society: Osaka, pp. 429-430 (2008) 査読あり

⑤ Komoriya, M., Yamada, K., Oku, H. 他. Application of Micelles Consisting of Sequential Depsipeptide-block-poly(ethylene glycol) to Drug Delivery System. Peptide Science 2007; S. Aimoto & S. Ono, Eds.; The Japanese Peptide Society: Osaka, pp. 477-480 (2008) 査読あり

[学会発表] (計 2 3 件)

① Kano, S., Oku, H., et al. 「A Non-Adjuvanted Polyprotein Nanoparticle Vaccine Targeting Plasmodium falciparum Enolase Continues to Induce High Antibody Titers In Mice」、The Adaptive and Innate Immune Responses to Neglected Tropical Diseases Conference, The U.S. - Japan Cooperative Medical Sciences Program (日米医学協力会議)、サンディエゴ、2010. 01. 10.

② Oku, H., Kano, S. et al. 「Nanosphere Materials Containing a Synthetic Antigenic Peptide Sequence of Plasmodium Falciparum Enolase」The Joint International Tropical Medicine Meeting 2009 (JITMM2009), Centara Grand Bangkok (バンコク、タイ王国) 平成 21 年 12 月 4 日。

③ 奥浩之、山田圭一、狩野繁之ら。「熱帯熱マラリア原虫に由来する人工抗原を含んだ微粒子の作成と性質」、平成 21 年度繊維学会年次大会研究発表会、東京都江戸川区、2009. 06. 10.

④ 奥浩之、花岡宏史、山田圭一、狩野繁之ら。「熱帯熱マラリア原虫に由来する抗原ペプチドのナノ微粒子化と抗原性に関する研究」日本化学会第 89 春期年会、船橋市、2009. 03. 29

⑤ 奥浩之、山田圭一、花岡宏史、狩野繁之ら。「熱帯熱マラリア原虫に由来する抗原ペプチドの蛍光標識化とナノ微粒子研究」第 8 回放射性医薬品・画像診断薬研究会、京都市、2008. 12. 06.

⑥ 奥浩之、山田圭一、花岡宏史、狩野繁之ら。「熱帯熱マラリア原虫由来の人工抗原を用いた生分解性ナノ微粒子の作成と性質」第 67 回日本寄生虫学会東日本支部大会、浜松市、2008. 10. 04.

⑦ 奥浩之、山田圭一、花岡宏史、狩野繁之ら。「熱帯熱マラリア原虫由来の人工抗原を内包した生分解性ナノ微粒子に関する研究」第 3 回分子イメージング学会、さいたま市、2008. 05. 23.

⑧ Aya Inoue, Hiroyuki Oku, Keiichi

Yamada, et al. 「Synthesis and Properties of a Block Copolymer Composed of Elastin-like Polypeptide and Polyethylene glycol」、The 2nd Gunma International Symposium on Chemistry (GIS2007)、桐生市、2007. 07. 21.

⑨ Yuya Shimoda, Hiroyuki Oku, Keiichi Yamada, et al. 「Synthesis and Thermo-responding Properties of Poly(Xaa-Ile-Gly-Lac-Pro) (Xaa = Ala and Gly, Lac = Lactic Acid Residue)」, The 2nd Gunma International Symposium on Chemistry (GIS2007)、桐生市、2007. 07. 21.

⑩ 神野恵治, 奥浩之, 茂木健司ら。「各種生体吸収性材料の生体内における物性変化ならびに組織為害性に関する検討 - 薬剤徐放化などに臨床応用-」第 61 回NPO法人日本口腔科学会学術集会、神戸市、2007. 4. 19.

[産業財産権]

○出願状況 (計 6 件)

① 名称: 熱帯熱マラリア原虫蛋白質を内包したナノ・マイクロ微粒子の製造法
発明者: 奥浩之、山田圭一、狩野繁之、他。
権利者: 国立大学法人群馬大学
種類: 特許出願
番号: 2008-84310

出願年月日: 平成 21 年 3 月 10 日

国内外の別: 国内

② 名称: 熱帯熱マラリア原虫蛋白質を内包したナノ・マイクロ微粒子の製造法
発明者: 奥浩之、山田圭一、狩野繁之、他。
権利者: 国立大学法人群馬大学
種類: 特許出願
番号: 2009-05978

出願年月日: 平成 20 年 3 月 27 日

国内外の別: 国内

③ 名称: 温度応答性配列を含むデブシペプチド構造と親水性高分子構造からなるブロック共重合体
発明者: 奥浩之、山田圭一、他。
権利者: 国立大学法人群馬大学
種類: 特許出願
番号: 2007-274258

出願年月日: 平成 19 年 10 月 22 日

国内外の別: 国内

④ 名称: DEPSIPEPTIDE CONTAINING LACTIC ACID RESIDUE
発明者: Oku, H., Yamada, K., et al.
権利者: 国立大学法人群馬大学
種類: 特許出願
番号: W02008/023582A1

出願年月日: 平成 19 年 8 月 10 日

国内外の別: 国外