

プロテインコロナを制御可能なダンシルアミド含有ヒト血清アルブミン インプリントナノゲル

Molecularly imprinted nanogels with dansylamide groups as interaction sites for human serum albumin capable of regulating protein corona

神戸大院工¹ ○森下 卓寛¹, 吉田 碧衣¹, 早川 なつき¹, 木口 健太郎¹

北山 雄己哉¹, 竹内 俊文¹

Grad. Sch. Eng., Kobe Univ.¹, °Takahiro Morishita¹, Aoi Yoshida¹, Natsuki Hayakawa¹,

Kentaro Kiguchi¹, Yukiya Kitayama¹, Toshifumi Takeuchi¹

E-mail: takeuchi@gold.kobe-u.ac.jp

ナノ材料は *in vivo* イメージング材料や薬物送達キャリアなどの幅広い生物医学分野において応用可能な機能性材料として関心が寄せられている。このようなナノ材料の *in vivo* 応用のためには、材料表面にオプソニンタンパク質の吸着を抑制し免疫応答を回避するステルス性を付与することが重要となる。中でも、ナノ材料を血中投与した際に、材料表面に種々の血中タンパク質が吸着することで形成されるプロテインコロナは、ナノ材料の生体内挙動に大きく関わることから、その制御について注目が集まっている^[1]。我々は以前の研究において、機能性モノマーとして pyrrolidyl acrylate (PyA) を用いることで非オプソニンタンパク質であるヒト血清アルブミン (HSA) を血中において選択的に認識し吸着することで、プロテインコロナを *in situ* で制御し、ステルス性を後天的に獲得できる分子インプリントナノゲル (MIP-NGs) の開発に成功した^[2]。

本研究では、標的タンパク質である HSA 上に存在する薬物結合サイトと相互作用することが知られるダンシルアミド基^[3]を有する新規機能性モノマー (ダンシルアミドエチルアクリルアミド: DAEAm) を設計・合成し、これを用いることで高い HSA 認識能を有する MIP-NGs の創出を試みた。DAEAm を用いて作製した MIP-NGs の HSA 認識能を等温滴定型カロリメトリー (ITC) を用いて評価したところ、HSA と選択的に相互作用することがわかった。さらに HSA との相互作用が異なると考えられる DAEAm と PyA を併用した MIP-NGs も作製し、同様に HSA 認識能を評価したところ、HSA に対する親和性がさらに向上することが明らかになった。

血漿中において MIP-NGs 表面に形成されるプロテインコロナ組成の解析を SDS-PAGE を用いて行った結果、DAEAm と PyA を併用した MIP-NGs 上に形成されるプロテインコロナは、HSA 含有量が最も多く、同時にオプソニンタンパク質である IgG の吸着が最も少ないことが分かった。このことから、異なる様式で相互作用する官能基をインプリント空間内に導入することで、HSA に対する親和性が向上し、より安定に HSA が豊富なプロテインコロナ層を形成し、高いステルス性が発揮される MIP-NGs を作製できることがわかった。

[1] Lundqvist, M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2008**, 105 (38), 14265-14270.

[2] Takeuchi, T. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 7088-7092.

[3] Ryan, A. J. et al., *J. Struct. Biol.* **2011**, 174 (1), 84-91.