

抗HSA分子標的HLHペプチド・タグによるバイオ医薬品の血中半減期延長

中谷勇登 (理学系研究科 生物科学専攻 生命化学研究室)

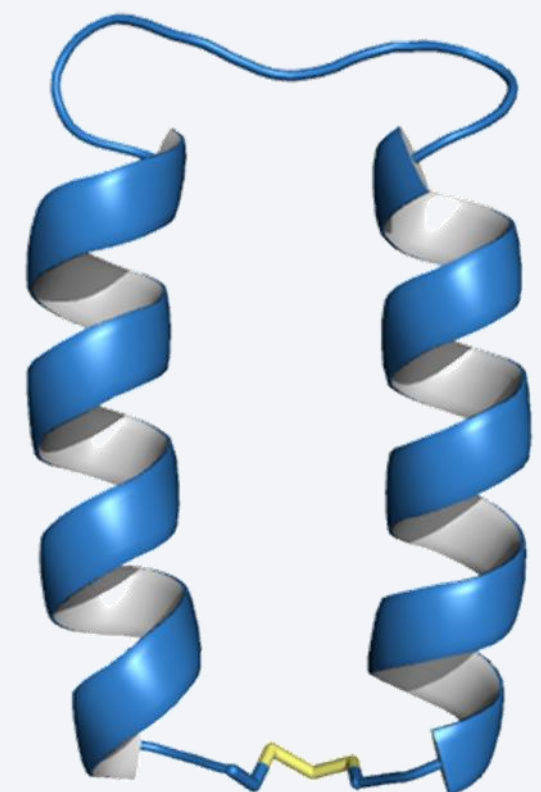
研究背景

ヘリックス-ループ-ヘリックス(HLH)ペプチド

||

抗体に代わる新たな創薬分子

- ▶ 中分子ペプチド (分子量: 4000)
- ▶ 抗体と同様の機能
強い結合力・高い特異性
- ▶ 化学合成が可能
作製・加工が容易, 低コスト
- ▶ 細胞内への送達が可能
細胞内ターゲットに対しても適用可



様々な機能をもつHLHペプチドの開発を推進

研究目的

バイオ医薬品の課題解決

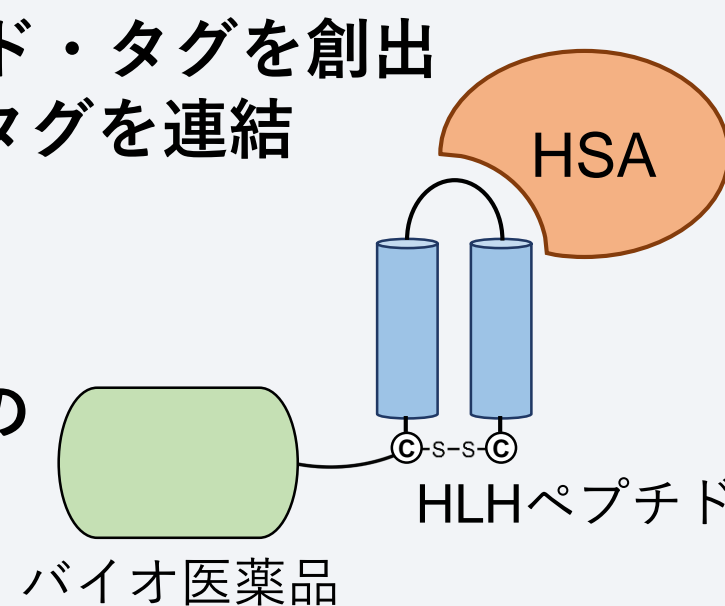
課題: 小型のバイオ医薬品 ⇒ 血中半減期が短い
例) インスリン: $t_{1/2} = 0.1$ h, インターフェロン α : $t_{1/2} = 0.3$ h

解決策: **ヒト血清アルブミン (HSA) の利用**
長い血中半減期をもつ ($t_{1/2} = 3$ 週間)

本研究

- ▶ HSAに結合するHLHペプチド・タグを創出
- ▶ バイオ医薬品とペプチド・タグを連結

HSAを介したバイオ医薬品の
血中半減期延長

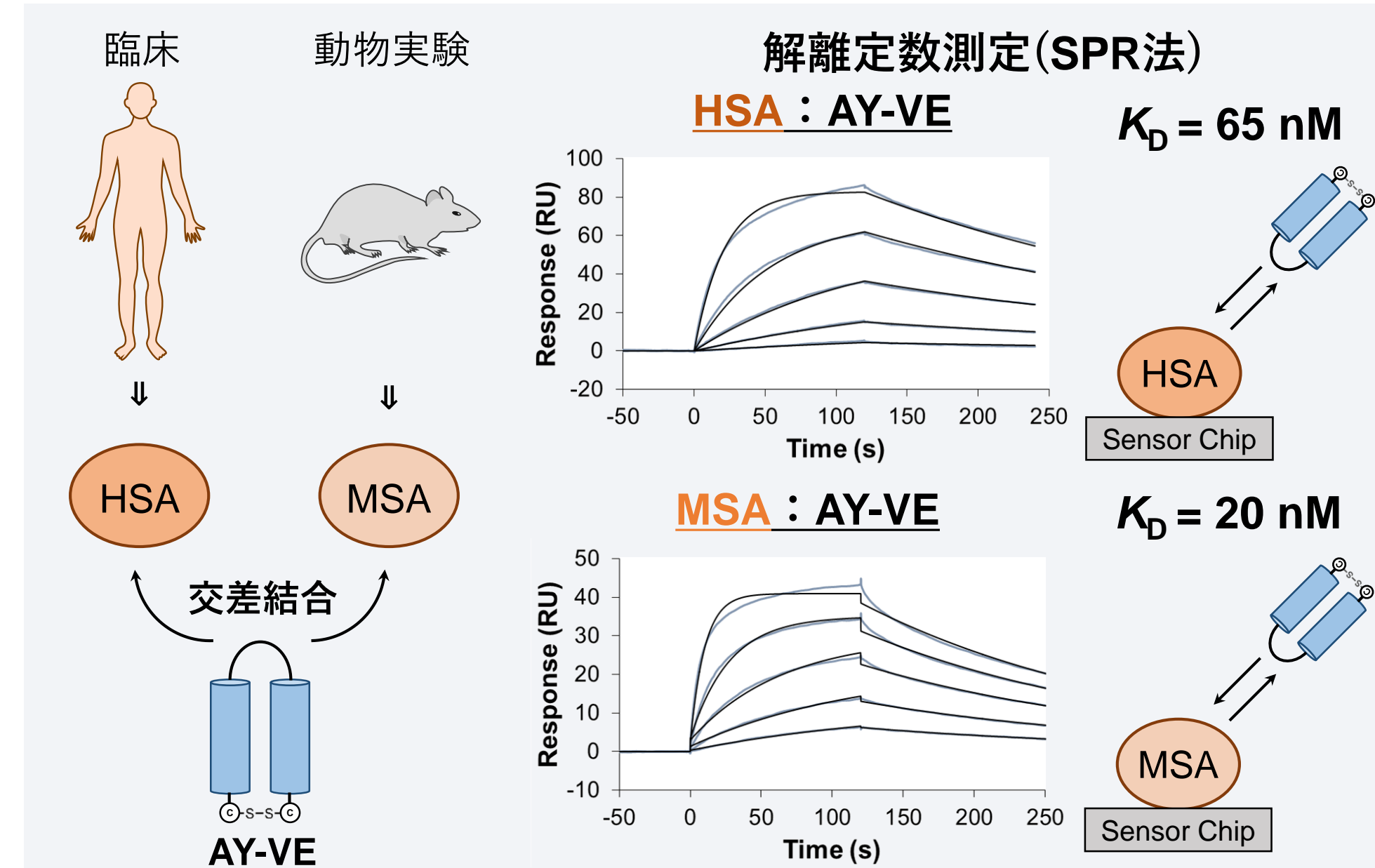


Nakatani Y. et al., Mol. Pharmaceutics 19, 7, 2279-2286 (2022)

研究結果

1. HSA/MSA交差結合性HLHペプチドの創出

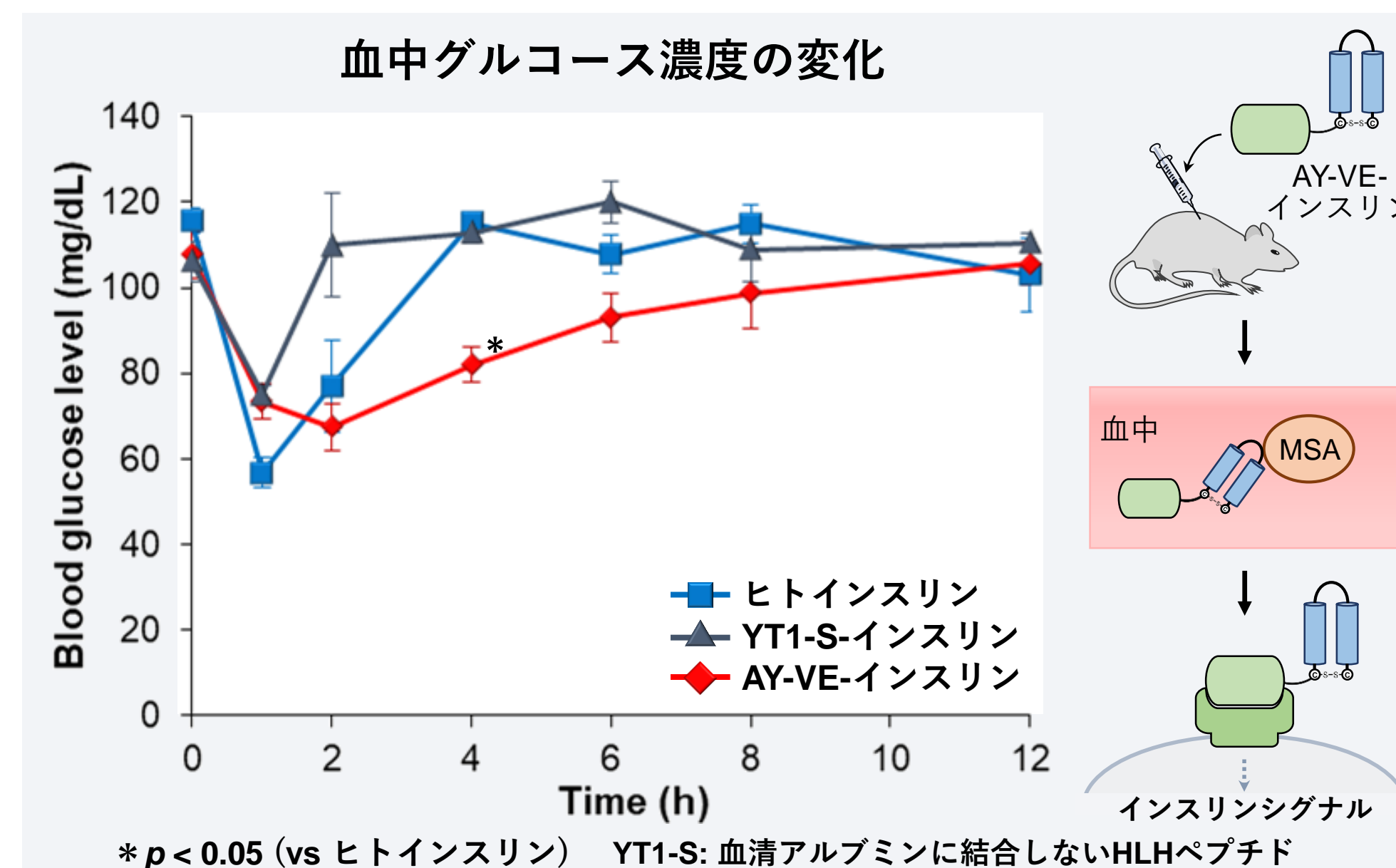
- ▶ 臨床や動物実験に利用: 種間の交差結合性が必要
⇒ ヒトおよびマウス血清アルブミンに結合するペプチドを創出



ペプチドAY-VEはHSA, MSAに対して高い結合活性を示した

3. マウス生体内におけるインスリン活性の持続効果

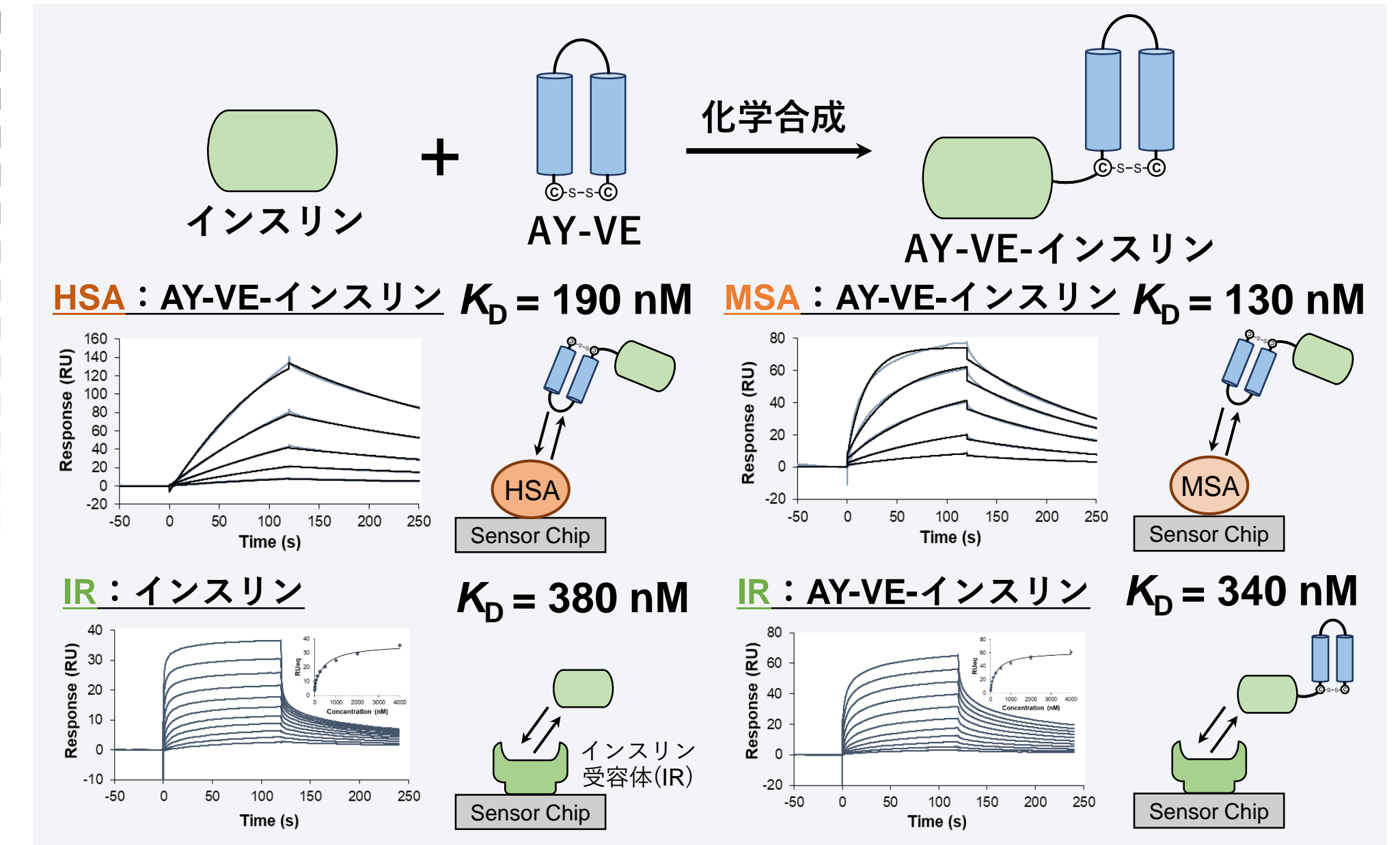
- ▶ インスリン: 血糖値を低下させる働きをもつ
⇒ 血中グルコース濃度を追跡し, 活性が持続するかを確認



AY-VE-インスリンはMSAとの結合により血中半減期が延長され, インスリンの活性が持続したと考えられる

2. AY-VE-インスリン複合体の合成

- ▶ 実際にバイオ医薬品の活性を延長できるか確認するために, AY-VEとインスリンの複合体を合成



AY-VE-インスリンはそれぞれの結合活性を保持していた

まとめ

- ▶ 血清アルブミン結合性ペプチドAY-VEはHSA及びMSAに対して高い結合活性を示した: $K_D = 65$ nM (HSA), 20 nM (MSA)
- ▶ AY-VEとインスリンの複合体を化学合成したところ, この複合体は血清アルブミン・インスリン受容体に対する結合活性を保持していた
- ▶ AY-VE-インスリン複合体はマウス生体内において, MSAと結合することにより血中半減期が延長され, インスリンの活性を長く維持したと考えられる

展望: アルブミン結合配列を他のHLHペプチドに導入

