

平成 24 年 10 月 19 日

報道機関 各位

熊本大学

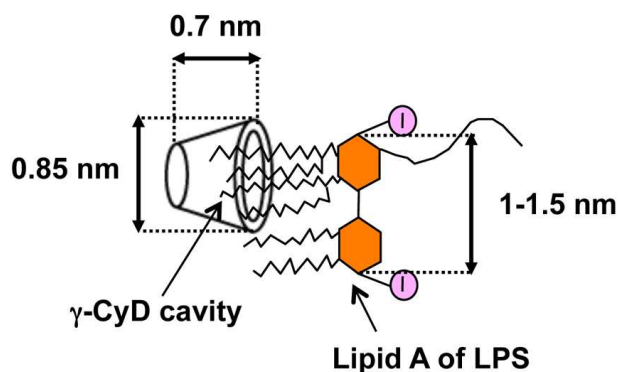
核酸溶液からのエンドトキシンの選択除去剤の開発

熊本大学大学院自然科学研究科の准教授の坂田眞砂代、大学院生の上園康史および木村かさね、JNC 株式会社横浜研究所の戸所正美らの研究グループは、シクロデキストリン (CyD) とウレタンの共重合粒子 (粒径: 20-100 μm) を合成した。同粒子を吸着剤として用いて、核酸 (DNA) とエンドトキシン (リポポリサカライド: LPS) の混合溶液から LPS のみを吸着除去することに成功した。

エンドトキシン (LPS) は、大腸菌などの細菌の細胞壁に存在する高分子で、細菌の死滅等で細胞壁が壊れると水溶液中に放出される。LPS は、水道水や蒸留水に普遍的に存在しており、LPS を含む溶液を注射溶液として投与すると、ナノグラムレベルでも発熱やショック死などの副作用を引き起こす危険性がある。そのためワクチンやタンパク質製剤を中心とした注射用医薬品の製造工程では、LPS の除去が法律で義務付けられており、遠心分離法とクロマトグラフィ法の併用により除去されているが、有効成分の回収率が下がり、製造コストを押し上げる要因になっている。

DNA にワクチン抗原を結合した「DNA ワクチン」は、通常のワクチン抗原だけを接種するよりも強い免疫が得られるため、未来のワクチンとして期待されている。開発中の DNA ワクチン原材料にも、微量の LPS が残存しており、その副作用が懸念されるため、LPS の除去が切望されている。

従来のカチオン性 (+ に電荷を帯びている) 吸着剤は、イオン性吸着作用により、アニオン性 (- に電荷を帯びている) の DNA と LPS の両方を吸着してしまう。一方、CyD/ウレタン粒子は、カチオン性の性質をもたないため DNA を吸着することなく、LPS の疎水

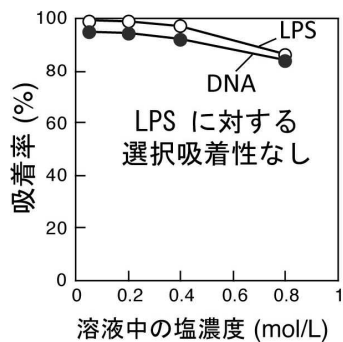
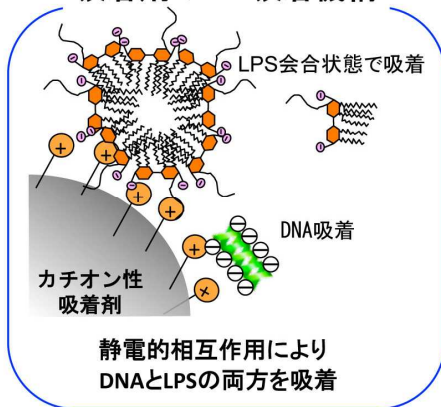


部を CyD キャビティ内に取り込むことにより、疎水性吸着作用で LPS を選択吸着することが可能である。同 CyD/ウレタン粒子は、DNA ワクチン原材料などの注射用溶液に微量残存している LPS を選択除去することが可能であり、安全で副作用の少ない注射溶液の製造への応用が可能である。

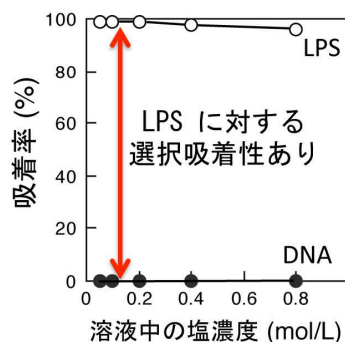
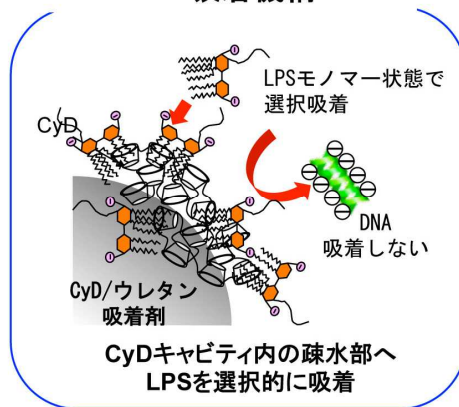
発表者らは、2004 年に、タンパク質水溶液からの LPS 除去剤として、カチオン性高分子吸着剤（セルファイン ET クリーン、JNC 株式会社製造）の商品化に成功した。しかしながら、同吸着剤は、イオン性吸着作用により、DNA と LPS の両方を吸着するため、DNA と LPS の混合液中の LPS を選択的に除去することはできなかった。今回開発した CyD/ウレタン粒子は、DNA と LPS の混合溶液から、DNA を吸着することなく、LPS の疎水部を CyD キャビティ内に包接することにより取り込み、LPS を選択吸着除去することが可能である。同吸着剤は、バッチ法やカラム法を用いて、水溶液からワンステップで LPS を除去することが可能で、副作用の少ない DNA ワクチン精製のために、大きく貢献することが期待される。

同吸着剤に関しては、「エンドトキシン吸着材」(出願番号 2012-123281)として特許出願済みである。今後は、試作吸着剤の製造を目指して、同吸着剤の合成技術の確立と吸着剤の毒性試験等の安全性評価を行う計画である。

イオン性を利用した吸着剤のLPS吸着機構



包接を利用した吸着剤のLPS吸着機構



<適用分野> DNA ワクチンや血液製剤などの注射用原材料からのエンドトキシン除去材、敗血症患者の血液浄化用カラム、歯槽膿漏予防歯磨き粉への添加剤

本研究成果は、第 21 回ポリマー材料フォーラム(2012 年 11 月 5 日 (金)ポスター発表予定)の演題「核酸溶液からのエンドトキシンの選択除去のためのシクロデキストリン-ウレタン共重合粒子の開発」が、高分子学会より、報道機関へ公表する演題として選択され(総計 181 件のうち、10 件)、2012 年 10 月 19 日(金)に高分子学会事務局 (東京都中央区入船 3-10-9)にて、記者発表されたもの。

【お問い合わせ先】

坂田眞砂代 (サカタ マサヨ)

熊本大学 大学院自然科学研究科

産業創造工学専攻 物質生命化学講座

〒860-0811 熊本県熊本市中央区黒髪 2-39-1

Tel: 096-342-3675

E-mail: msakata@gpo.kumamoto-u.ac.jp