

核酸溶液からのエンドトキシンの選択除去剤の開発

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

(熊本大院自然) ○坂田真砂代・上園康史・木村かさね、(JNC) 戸所正美

[2PA14]

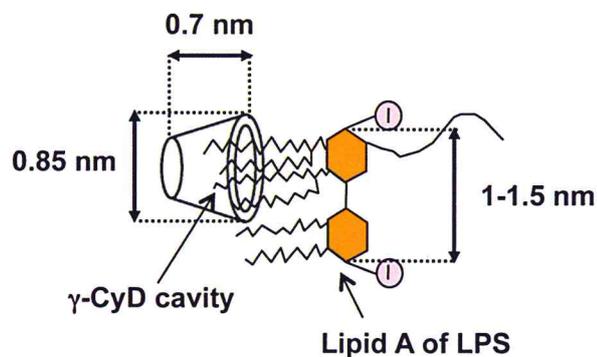
(Tel: 096-342-3209, 096-342-3675)

熊本大学大学院自然科学研究科の准教授の坂田真砂代、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(リポポリサッカライド: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、

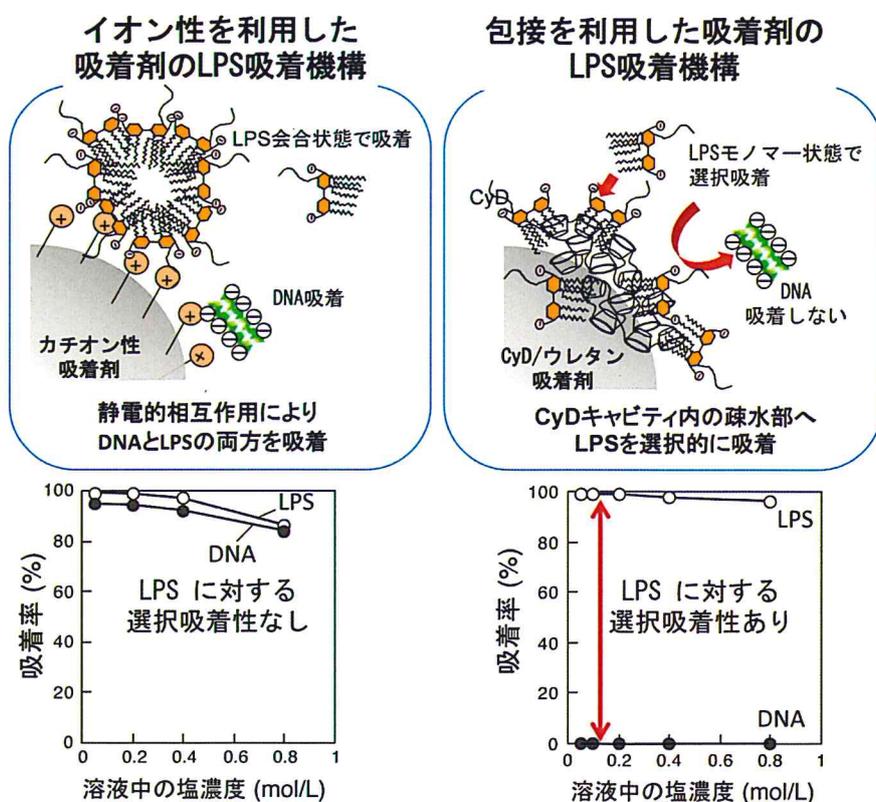


シクロデキストリン(CyD)の空孔(キャビティ)へのエンドトキシン(LPS)の取り込み

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（セルフアイン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。



<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