

# 高分子ミセルを用いた 対コロナウイルス経鼻型ワクチンの 開発



Preparation of hyaluronic acid-coated polymeric micelles  
for nasal vaccine delivery

化学生命工学部 教授 大矢裕一

キーワード: #経鼻型ワクチン #ポリマーミセル #ヒアルロン酸 #簡便

## 研究背景

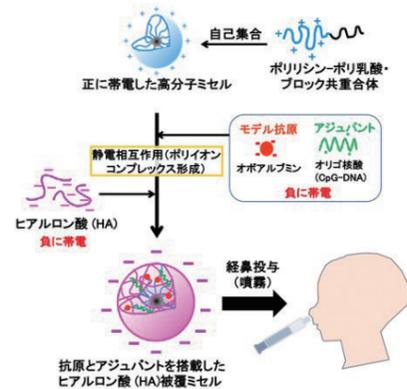
ワクチンとは、ウイルスなどの病原体に対する免疫を獲得するための薬剤です。新型コロナウイルス感染拡大への対抗手段として、世界中の多くの人にワクチン接種が行われました。ワクチン接種は一般的に筋肉あるいは皮下への注射で行われるため、大規模接種の際には医療従事者の方々にとって大きな負担となります。一方、日本では未認可ながら、インフルエンザなどを対象として、鼻腔に噴霧する経鼻型のワクチンも実用化されています。本研究では、医療従事者の負担を軽減できる、簡便な操作で鼻腔噴霧での接種が可能な経鼻ワクチン用のナノ粒子を開発しました。

本研究で開発したナノ粒子にはモデル抗原タンパク質（オボアルブミン、OVA）とアジュバントと呼ばれる免疫賦活物質（免疫を高める物質）が搭載され、表面はヒアルロン酸（HA）で覆われた構造になっています。HAは細胞外マトリックスの主成分の一つで、高い保湿性や潤滑性から化粧品や形成・整形外科などで頻りに使用されている生体高分子です。樹状細胞などの免疫担当細胞や鼻粘膜の上皮細胞には、このHAに結合する受容体が存在することが知られています。また、これまでの知見から、正電荷を持つアミノ酸（リシン）と乳酸からなる生分解性ブロック共重合体は水溶液中で自発的に集合して高分子ミセルを形成することが分かっています。大矢教授らは、この高分子ミセルが正電荷を帯びていることを利用して、負電荷を持つHAで表面を覆ったナノ粒子、HA被覆ミセルを作成しました。

## 研究成果

OVAとアジュバントを搭載したHA被覆ミセルは、樹状細胞を活性化し、経鼻投与によりOVAに対する特異的抗体（IgG）の血中分泌を誘導することが動物実験で確認されました。さらに、鼻粘膜や唾液中にも特異的抗体（IgA）が分泌されることも分かりました。これらの結果は、新型コロナウイルスなど、上気道（鼻・喉から気管）を感染経路とする病原菌に対して本ナノ粒子型ワクチンが有効である可能性を示しています。現在は、新型コロナウイルス表面のスパイクタンパク質を抗原として、研究を継続しています。

本事業は、関西大学の2020年度新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の克服に関する研究課題（教育研究緊急支援経費）に採択されています。



## 論文情報

論文名: Preparation of hyaluronic acid-coated polymeric micelles for nasal vaccine delivery  
(経鼻ワクチン投与のためのヒアルロン酸被覆ポリマーミセルの調製)  
著者名: K.Suzuki, Y.Yoshizaki, K.Horii, N.Murase, A.Kuzuya and Y.Ohya.  
雑誌名: Biomaterials Science  
DOI: 10.1039/D1BM01985F  
公表日: 2022年1月26日 (オンライン公開)



## 研究室情報

機能性高分子研究室  
https://wps.itc.kansai-u.ac.jp/fpoly/  
知能分子学研究室  
https://wps.itc.kansai-u.ac.jp/mol-mach/

# 血液との親和性に優れた 新しい材料（表面）の 性能評価



Dynamic in vitro hemocompatibility of oligoproline self-assembled  
monolayer surfaces

化学生命工学部 教授 柿木佐知朗

キーワード: #ペプチド #表面 #生体非認識性

## 研究背景

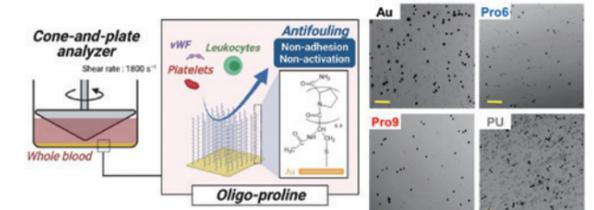
市販されている一般的な人工血管は、血栓をできにくくするためにヘパリンで修飾されていますが、ヘパリンを用いると出血しやすくなるリスクがあります。血液に含まれるタンパク質のデバイスへの吸着防止にはポリエチレングリコールなどの親水性高分子によるコーティングが試みられていますが、血小板が活性化して血液が固まりやすくなり免疫反応を引き起こすリスクがあります。

血管系の医療デバイス開発には、血液と接触する「表面」の機能制御が重要です。しかし、タンパク質の吸着や血液の凝固には多くのパラメータが関わっているため、生体非認識性（生体不活性）の「表面」を設計することは難しいです。

柿木教授らは、以前の研究から、コラーゲンの一部を模倣したオリゴプロリンを固定した表面（Pro-SAMs）<sup>(1)</sup>が血漿タンパク質などの吸着を強く阻害することを明らかにしています<sup>(2)</sup>。Pro-SAMsは新しいタイプの抗血栓性「表面」としても期待されることから、本研究でポーランド科学アカデミーのDr. Aldona MzykやDr. Major Roman、ヤギェウォ大学医学部のProf. Marek Sanakらとともに、Pro-SAMsの血液適合性を詳しく解析しました。

## 研究成果

本研究は、動脈血流を模した環境（動的環境）におけるPro-SAMsの血液適合性を初めて評価したものです。実験では、金コーティングガラス表面（非修飾Au）、Pro6（プロリン6残基）もしくはPro（プロリン9残基）の2種類のオリゴプロリンを修飾した表面、臨床にも利用されているセグメント化ポリウレタン（PU）表面と比較しました。その結果、オリゴプロリンを修飾した表面が最も血漿タンパク質の吸着や血小板の粘着を抑制しました。特にPro9を修飾した表面は、血栓形成や血小板活性化を完全に抑制することが分かりました。ペプチドであるオリゴプロリンによって血液適合性表面の構築に初めて成功し、血管系の医療デバイスの高機能化への応用が期待されます。



実験の概要図と各基板上に吸着した血漿タンパク質と血球 (scale bar = 100 μm).

(1) 自己組織化単分子膜 (SAM: self-assembled monolayer) は、有機分子が自発的に集合・配列しながら基板表面に化学結合して形成される膜のことを指します。  
(2) J. Mater. Chem. B, 8(2020)2233-2237. https://doi.org/10.1039/D0TB00051E

## 論文情報

論文名: Dynamic in vitro hemocompatibility of oligoproline self-assembled monolayer surfaces  
(オリゴプロリンで修飾した表面のin vitro動的環境下における血液適合性の評価)  
著者名: A.Mzyk, G.Imbir, Y.Noguchi, M.Sanak, R.Major, J.Wiecek, P.Kurtyka, H.Plutecka, K.Trembecka-Wójciga, Y.Iwasaki, M.Ueda and S.Kakinoki.  
雑誌名: Biomaterials Science  
DOI: 10.1039/D2BM00885H  
公表日: 2022年7月29日 (オンライン公開)



## 研究室情報

医工学材料研究室  
https://wps.itc.kansai-u.ac.jp/k-sac/  
環境材料研究室  
https://wps.itc.kansai-u.ac.jp/matt/  
生体材料学研究室  
https://wps.itc.kansai-u.ac.jp/biomat/